

UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

**FACTEURS PRONOSTIQUES DES
CARCINOMES PERITONEALES D'ORIGINE
COLO-RECTALE TRAITEES PAR
CHIMIOHYPERTHERMIE
INTRA-PERITONEALE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 23/09/2013

devant la faculté de médecine de NICE par :

MASSALOU Damien

né le 10/01/1984 à NICE

Interne des hôpitaux

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

Membres du jury :

Pr Daniel BENCHIMOL	Président de jury
Pr Patrick BAQUE	Assesseur
Pr Florence PEDEUTOUR	Assesseur
Pr Jean-François MICHIELS	Assesseur
Dr Jean-Marc BEREDER	Assesseur
Pr Emmanuel-Isaac BENIZRI	Directeur de thèse

Nice 2013

UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

**FACTEURS PRONOSTIQUES DES
CARCINOSES PERITONEALES D'ORIGINE
COLO-RECTALE TRAITEES PAR
CHIMIOHYPERTHERMIE
INTRA-PERITONEALE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 23/09/2013

devant la faculté de médecine de NICE par :

MASSALOU Damien

né le 10/01/1984 à NICE

Interne des hôpitaux

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

Membres du jury :

Pr Daniel BENCHIMOL	Président de jury
Pr Patrick BAQUE	Assesseur
Pr Florence PEDEUTOUR	Assesseur
Pr Jean-François MICHIELS	Assesseur
Dr Jean-Marc BEREDER	Assesseur
Pr Emmanuel-Isaac BENIZRI	Directeur de thèse

Nice 2013

UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

Liste des professeurs au **1er mars 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Assesseurs

M. BOILEAU Pascal
M. HEBUTERNE Xavier
M. LEVRAUT Jacques

Conservateur de la bibliothèque

M. SCALABRE Grégory

Chef des services administratifs

Mme HIZEBRY Valérie

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DARCOURT Guy
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FREYCHET Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HARTER Michel
M. INGLESAKIS Jean-André

M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAPALUS Philippe
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. SCHNEIDER Maurice
M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
M. EMILIOZZI Roméo
M. GASTAUD Marcel
M. GIRARD-PIPAU Fernand
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIREE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M.	DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53-01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GERARD Jean-Pierre	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HEBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme	LEBRETON Elisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	ORTONNE Jean-Paul	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BERARD Etienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIME Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastroentérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUE Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOUTTE Patrick	Pédiatrie (54.01)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie Plastique (50.04)
M.	FERRARI Emile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUERIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PRADIER Christian	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie – virologie (45.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	DONZEAU Michèle	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
M.	GIUDICELLI Jean	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	MAGNE Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	MAGNIE Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et Mycologie (45.02)
Mlle	PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	DIOMANDE Mohenou Isidore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale
Mme.	KLEEFIELD Sharon	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	MAGNE Jacques	Biophysique
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

Au Doyen Daniel Benchimol,
Monsieur et cher Maître,

C'est pour moi un grand honneur de vous avoir comme président de jury.
Votre engagement, votre disponibilité et votre énergie au service des patients, des étudiants et de la faculté m'ont toujours impressionné.
Je me souviendrai encore longtemps lorsque j'étais en P2, je vous avais présenté le projet du tutorat et que vous l'avez soutenu immédiatement !
C'était il y a déjà plus de 10 ans...

Au Doyen Patrick Baqué,
Monsieur et cher Maître,

Merci pour toutes ces heures de compagnonnage, de corrections et de discussion.

Votre dévouement au service des patients et des étudiants est un exemple pour les plus jeunes.

Assistant, j'espère être à la hauteur de vos attentes.
« Bijou tu ne travailles pas assez ! »

Au Professeur Florence Pédeutour,
Madame,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce travail.
Votre implication, et celle de votre équipe, constitue un élément essentiel
dans notre étude.
J'ai beaucoup apprécié votre précision et votre rigueur.

Au Professeur Jean-François Michiels,
Monsieur,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et d'avoir soutenu le projet dès son début.

Vos cours à la faculté, organisés et clairs, ainsi que l'excellent stage de D4 dans votre laboratoire, n'ont cependant pas eu raison de mon goût pour la chirurgie !

Au Docteur Jean-Marc Béréder,
Monsieur,

Merci d'avoir rapidement soutenu l'idée de cette étude et d'en avoir dessiné certains aspects.

Votre expertise sur le sujet, votre habileté en informatique et en statistique forcent le respect.

Sans votre collaboration, cette thèse n'aurait tout simplement pas été possible.

Au Professeur Emmanuel Benizri,
Cher Manu,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir guidé sur le choix du (des) sujet(s).

Tu m'as aidé dans la conception et la mise en place de ce travail. Merci pour tes nombreux commentaires et corrections.

Merci également de m'avoir laissé l'autonomie que je désirais.

J'espère avoir l'occasion de continuer à travailler avec toi.

Aux Dr Anne Chevallier et Dr Marjorie Piche, et leurs équipes,

Merci d'avoir soutenu le projet dès le début et d'avoir permis qu'il se réalise. Votre participation a été essentielle et, je le sais, vous a pris beaucoup de temps. Un grand merci.

A Mmes Duranton-Tanneur et Cortes-Maurel,

Merci également pour votre travail et le temps consacré aux nombreuses manip' pour la détermination des statuts génétiques.

A ma petite famille,
A ma femme et ma fille,

Je vous aime. Vous êtes mon ancrage, ma stabilité.

Sophie, merci pour ton amour, ton soutien... et ta patience ! Désolé pour ces heures où tu m'attends.

Je sais que je pourrai compter sur toi en toutes circonstances et que tu me rappelleras toujours cette chose fondamentale : « garder les pieds sur Terre ».

Merci d'avoir fait de moi, un père de famille comblé. Je t'aime !

Juliette ! Ton sourire magique efface tous les maux en un fragment de seconde.

Tu fais déjà la fierté de ton papa !

N'oublie jamais : « ne laisse personne t'empêcher d'être heureuse » !

A mes parents,

Merci pour tout l'amour que vous m'avez donné et que je n'oublierai jamais.

Merci d'avoir fait de moi l'homme que je suis.

Merci de m'avoir inculqué les valeurs de l'amour, du travail et du respect.

A ma sœur (jumelle), sans oublier Théo et Noé,

Amandine, je suis ravi de notre rapprochement ces dernières années.

Merci de m'avoir choisi comme parrain de ton fils.

Tu ne t'en rappelles peut-être pas mais il y a 12 ans tu m'as offert à Noël un stéthoscope lorsque j'étais en 1^e année, « pour me motiver à réussir ».

Sache que j'utilise tous les jours ce cadeau, qui « me motive à réussir ».

Théo, merci pour ta gentillesse et ton soutien.

Noé, filleul, merci pour ton sourire ! J'espère être à la hauteur de mon rôle de parrain et t'aider à devenir un homme bon et généreux.

A tata-marraine-cousine Catherine, et Sergio,

Merci pour vos encouragements et votre soutien.
Un grand merci.

Aux toulousains
A Parrain et Jacotte,

Boudu, 12 ans que tu me parles de la thèse parrain !!! Nous y voilà !
Merci pour votre gentillesse, votre simplicité, vos cadeaux à boire et à manger. Tant de bons souvenirs avec vous à Vacquiers.

A Flo, Fred, Tony et Léane,

« Qui m'aime ? » Ah là là cousine, il est loin le temps notre enfance... et pourtant les souvenirs restent intacts. Tu es une femme épanouie, qui a construit une bien jolie petite famille.

A Laure, Gilles et Alice,

Boudu aussi ! Merci pour tous ces très bons moments en famille !

A Muriel et Pierre,

Merci pour tous ces bons souvenirs de Bretagne ! Vos rires et votre joie de vivre sont contagieux, à consommer sans modération !

A Laurent, Cathy, Alexandre et Florian,

Vous êtes une belle famille, heureuse et toujours prête à s'occuper des autres. Laurent, bravo pour tout le temps passé avec et pour Jeannette.
Dommage que nous n'ayons pas le temps de nous voir plus souvent.

A Chrystel et Salomon,

Merci pour votre gentillesse et ta motivation cousine ! Salomon, Juliette
te fait un gros bisou baveux !

A ceux qui ne sont plus,
Denise et Léon,
Paulette et Gabriel,
Jeannette,
et tous les autres que je n'ai pas connu,
Je ne vous oublie pas.

A ma belle-famille,
A Danielle,

Merci pour votre gentillesse et pour m'avoir toujours aussi bien accueilli.
Si toutes les belles-mères étaient comme vous, les hommes auraient moins peur du mariage !

A Sam,

Merci pour m'avoir accepté à bras ouverts dans votre famille.
Je me souviendrai toujours de ce que vous avez dit le jour de notre mariage : « aujourd'hui je ne perds pas une fille, je gagne un fils ».

A Alexandre,

Junior, merci pour ta sympathie, ta bonne humeur et tes goûts musicaux de qualité ! Définitivement...
Tu t'occupes à merveille de ta nièce, bravo !

A Déborah, et Raphaël,

Merci de nous faire réviser toutes les maladies rares à chaque fois qu'on se voit ! Déborah, je me vois obligé de te le redire : ton chat n'est pas un chat normal, c'est un sadique !!

A Valérie, Miloud, Sonia, Yann et Léo,
Et tous les autres cuersois
Tous les nîmois,
Merci !

Aux meilleurs potes, mes témoins de mariage, experts en luxation,
Riri, Fifi et Loulou :

A David,

Merci pour tous ces beaux souvenirs de potes, associatifs, anti-UNEF, etc.
Dur de résumer notre amitié. C'est toujours et ça sera toujours un plaisir
de partager de grands moments d'amitié ensemble.

Merci pour ta daube (lol), la célèbre salade du Québec (lol) mais surtout
les bonnes bouteilles !

Et je te l'avais dit que je la passerai avant toi ma thèse !! Baiete !

A Jean-Seb,

Oh putain, Jean-Seb ! Que de bons moments en plus de 10 ans de
médecine niçoise !

La BU de la fac, *Pinto di Blu*, et maintenant parrain de ma fille !!

Je suis persuadé que tu reviendras vite et que Dragon 06 deviendra ta 2^e
maison. Baiete !

A Jacques,

Biloute ! Même si tu as été adopté par les ch'tis, n'oublie pas que tu es un
sudiste ! Comme je te l'ai dit à mon mariage : « on se voit pas souvent,
mais à chaque fois qu'on se retrouve, l'amitié est restée intacte ».

Je te souhaite beaucoup de bonheur et croise les doigts pour ton avenir
familial...

Un grand merci également à ta sœur, son mari et tes parents !

A tous les copains qui ont rendu ces 12 années magiques,

A tous mes anciens co-internes avec qui j'ai passé d'excellents moments,

Biquette, merci pour tous ces fous-rires

Yoann, merci pour le sport, l'OM, avoir tenté de fumer Momo, ton mariage

Mathilde, merci pour ces bons moments avant que tuournes mal...

Mariangela, merci pour tous cette amitié virile (Robert), m'avoir supporté en pleine période de mariage et merci pour ta thèse qui m'a permis de naviguer en terrain connu.

Marie, la plus drôle et la plus fofolle des chirurgiens,

Gilles, l'intellectuel orthopédiste ! Un mec bien,

Fabien et Romain, vous êtes des mecs bien... mais vous n'étiez qu'au 2^e...

Anne-Sophie, deutsche qualität,

Giovanna, grazie a te

Olivier, Rémy et Nicolas, la team de la traumato,

Stéphane, le casse-cou de Nouméa,

Jojo, Pauline, Julien et Julien.

A tous les anciens de Fréjus, compagnons de mon 1^{er} semestre

Merci pour toutes ces soirées, ces apéros, ces repas, ces soirées, etc. la liste est longue !!

A Maxence et Marina,

Encore la tête encore aux Seychelles ?

Les « jumelles »,

Pauline et Lauryl (et Adrien),

Je suis ravi que notre amitié perdure après ces 12 années et de nous voir nous épanouir dans nos vies respectives !

Laurie, Antoine et Louis,

Aux nombreux moments passés ensemble et encore un grand merci pour le matos grossesse/bébé !

A Hélène,

Merci pour tous les bons moments passés sur la Côte, à Paris ou ailleurs et encore merci pour les hébergements pendant mon master 2.

A Djegueur,

Bravo pour ce pedigree de fêtard, tout ça en ayant la goutte !

A Ronny (et Caro)
Merci Parrain pour tout.

A Ali et Marine,
Ia Orana ! En espérant se retrouver tous ensemble sur une île paradisiaque !!

A Florent et Marine,
Les rois du barbecue (et du foie gras) !

A Guillaume C,
Chanteur spécialisé dans le SingStar, organisateur d'évènementiel bien connu à Nice. Tu es rentré à Toulon mais j'espère que nous aurons l'occasion de nous revoir.

A Fabien (Murielle et Clémence)
Merci pour tes conseils et encouragements pour le master !

A Charlotte C,
Dommage t'aurais pu être quelqu'un de bien ! ;-)

A Magali,
Allez on va se serrer les coudes !!

PiouPiou et Laeti,
Je me suis cassé le métacarpe !

Les copains de promo (ou presque)
Virginie (jumelle), Nico dit le sage, Alessandro, Gus, Max et Julie, Camille, Mosko, Goby, Myriam, Cécile, Hélène et Marion.....

Pour tous ceux avec qui j'ai partagé des moments de doute, de frousse et de longues heures en garde : MERCI

Aux chirurgiens qui ont compté dans ma formation,

Au Pr Réda Hassen-Khodja,

Merci pour votre gentillesse et pour cette phrase « on fait comme d'habitude ». Vous êtes un exemple à suivre !

Au Pr Nicolas Vénissac,

Votre rigueur et votre exigence de la perfection imposent le respect

Au Dr Amine Rahili,

Merci pour votre rigueur et vos connaissances. « *Gently* »

Aux chefs de clinique qui m'ont le plus appris Dr Sautot-Vial et Dr Aboukassem,

Adnan, merci pour ta joie de vivre et ton humour en toutes circonstances, tes connaissances encyclopédiques et ton goût de l'innovation. Bises à ta famille

Nicolas, merci pour toutes les fois où tu m'as aidé, invité au resto, baladé en CrossFire ! Merci pour ta gentillesse et ta patience.

J'espère sincèrement que nous ne nous perdrons pas de vue !

Au Dr Jean-Louis Bernard,

L'aisance chirurgicale

Au Dr Jean-Yves Kurzenne,

Merci pour votre rigueur et votre souci du détail

Au Dr Babou Karimdjee,

L'apprentissage dans la douleur, mais quel apprentissage ! Ton départ est une vraie perte pour notre formation

Au Dr Domenico Ciampi,

Merci pour ces appendicectomies chronométrées !

Aux Dr Eric Séjor et Massimo Senni-Buratti,

La chirurgie « cool » et musique techno !

Aux Dr Daniel Pop et Olivier Aze,

Merci pour votre gentillesse et vos conseils

Aux Dr Serge Declémy et Aurélien Mousnier,

Merci pour les fous-rires, les blocs et tout ce que vous m'avez appris.

Aux chirurgiens de Fréjus et Nouméa : Dr Ayoub, Miossec, Sendrisson, Theys, Léger, Guégan, Niel et Bouygues !

Aux anesthésistes-réanimateurs, qui m'ont beaucoup appris :

Pr Ichai et Carlès,
Manu,
Thomas,
Laurie,
JC,
Hervé,
Séb,
Séb,
Julie,
Loïc,
Matthieu,
CDH,
Rose-Marie,
Sabrina,
Corinne,
Flo,
Audrey,
Olivier,
M. Sowka,
Hanta,
Sophie,
etc.

A celles qui m'ont donné envie de faire médecine, dont la gentillesse et les compétences m'ont marqué.

Au Dr Isabelle Bergeons-Dars,
Votre simplicité, vos encouragements et votre gentillesse m'ont sincèrement inspiré. Vous me faites l'honneur de votre présence.

Au Dr Patricia Grisoni-France,
Merci pour votre douceur et votre gentillesse.

A toute l'équipe du Laboratoire de Biomécanique Appliquée du Pr Stéphane Berdah à Marseille (LBA, UMRT24, IFSTTAR, Aix-Marseille Université).

Merci pour votre sympathie, votre accueil, votre disponibilité. Merci également pour votre rigueur et pour tout ce que vous m'avez appris.

Merci au Pr Stéphane Berdah et au Pr Christian Brunet pour leur accueil.

Merci au Dr Thierry Bège, de retour de chez nos cousins d'Amérique, Merci pour ta précision, tes très nombreux commentaires et nos nombreux échanges.

Je retiendrai également ton goût pour l'innovation chirurgicale et cette phrase, gravée dans ma mémoire « un bon chirurgien se sort de situations dans lesquelles ne se serait pas mis un chirurgien sage ».

Merci au Dr Catherine Masson, ma bouée de secours en biomécanique, Merci pour tes très nombreuses explications, corrections et mises en forme avec excel ! Tu as été la pierre angulaire de mes travaux expérimentaux, mais je crois que nous n'avons pas fini de travailler ensemble !

Et bien entendu, merci à ton accent chantant qui égaie chaque discussion.

Merci au Dr Pierre-Jean Arnoux,
Merci pour ta rigueur, tes encouragements et ton soutien.

Merci au Dr Stéphane Bourgouin,
Pour ton travail, ta sympathie et tes explications. J'espère avoir écrit correctement ton nom cette fois !

Merci aux Dr Kahn, Behr, Thollon.
Merci à Maxime, Maxime, Christophe, Yannick, Lucile et les autres doctorants.

A toutes les équipes de la Croix-Rouge Monégasque
Vous m'avez donné envie de pousser plus loin que le secourisme, merci !

Merci à Rémy, Claude, Murielle et Véro, Mabel, JB, Christophe, Angelo,
Corine, Viviana, Michel, Alain, Eric, Isabelle, Raphaël, Lorena, et tous
les autres !

A toutes les merveilleuses personnes rencontrées grâce aux associations
et festivités estudiantines

L'Internat des Hôpitaux de Nice, les équipes des Revues 2009 et 2012
Pascale et l'ensemble de mon bureau

La FACE (0)06
Marcel, David, Thomas, Alexis, Stéphane, Titi, Titou, etc.

Le Tutorat,
La bande des vingt qui y croyaient !

Humanice,
Hélène bien sûr, Marion, Aurélie, Julie, Camille, Maxime, Laurent, etc.

A la faluche,
A mes fillots : Arthur/Pandi, Damien/Pandette, Marie/Cougar
Merci pour votre bonne humeur, tous ces moments merveilleux de
l'OAP !
Le Panda vaincra !

Et bien sûr tous les autres...

A l'ensemble des externes, étudiants, équipes soignantes, administratives et cadres des services où j'ai passé de longues heures.

Comment ne pas citer les équipes de chirurgie thoracique, vasculaire, générale et digestive, traumatologie, chirurgie infantile, Fréjus, Nouméa, sans oublier les blocs, le SAU et l'UCSU !

A toutes celles et ceux que j'ai oubliés, je m'en excuse sincèrement.

Aux patients,

SOMMAIRE

Liste des enseignants de la faculté.....	3
Remerciements.....	7
Sommaire.....	27
Liste des abréviations.....	29
Résumé.....	30
Préambule	
Généralités.....	31
Epidémiologie et survie.....	31
Histoire naturelle.....	32
Formes histologiques.....	33
Facteur de risque de carcinose péritonéale.....	33
Diagnostic.....	34
Rationnel de la CHIP	
Chimiothérapie intra-péritonéale.....	36
Pharmacocinétique et intérêt de l'hyperthermie.....	37
Quand réaliser la CHIP ?.....	40
Sélection des patients.....	41
Les scores	
Charge tumorale : le PCI.....	41
Résécabilité : le CCs.....	43
Technique chirurgicale	
La cytoréduction.....	44
La CHIP.....	45
Chimiothérapie péri-opératoire.....	46
Facteurs influençant la survie	
Cliniques.....	47
Biologiques.....	47
Histologiques et cytogénétiques.....	48

Introduction et objectif	52
Matériel et méthodes	
Critères d'inclusion.....	54
Critères de non-inclusion.....	54
Procédure chirurgicale.....	54
Protocole de CHIP.....	55
Recueil de données.....	55
Méthodes histologiques.....	56
Méthodes cytogénétiques.....	57
Analyse statistique.....	59
Résultats	
Données démographiques et cliniques.....	60
Données histologiques et cytogénétiques.....	61
Etude de la survie	
Analyse univariée.....	62
Analyse multivariée.....	72
Discussion	73
Conclusion	77
Annexes	78
Références	80

Liste des abréviations

5-FU : 5- FluoroUracile
 ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire
 ADK : adénocarcinome
 ADN : Acide DésoxyriboNucléique
 AFC : Association Française de Chirurgie
 AIC : *Akaike Information Criterion*
 ASA : *American Society of Anesthesiologists*
 CD : Cluster de Différenciation
 CCR : Cancer ColoRectal
 CCR-score ou CCs : *Completeness of Cancer Resection score*
 CIMP : *CpG Island Methylator Phenotype*
 CHIP : Chimiothérapie Hyperthermie Intra-Péritonéale
 CP : Carcinose Péritonéale
 CRP : *C-Reactive Protein*
 EGF : *Epidermal Growth Factor*
 EPIC : *Early Postoperative Intraperitoneal Chimiotherapy*
 G-CSF (ou GCSF) : *Granulocyte colony-stimulating factor*
 GIST : *GastroIntestinal Stromal Tumor*
 HER : *Human Epidermal growth factor Receptor*
 HNPCC : *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*
 HIPEC : *Hyperthermic IntraPEritoneal Chemotherapy*
 IL-6 : Interleukine 6
 INCa : Institut National du Cancer
 IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
 KRAS : Kirsten *ras*
 MLH1 : MutL Homolog 1
 MMR : *MisMatch Repair*
 MSI : *MicroSatellite Instability*
 MSS : *MicroSatellite Stability*
 MVD : *MicroVascular Density*
 PCI : *Peritoneal Cancer Index*
 PCR : *Polymerase Chain Reaction*
 S.I.T.I.L.O. : *Società Italiana di Terapia Integrate Locoregionali in Oncologia*
 SPIC : *Sequential Postoperative Intraperitoneal Chimiotherapy*
 TDM : TomoDensitoMétrie
 TEP : Tomographie par Emission de Positons
 TNM : *Tumor Node Metastasis*
 VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

Résumé

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent dans le monde. La carcinose péritonéale (CP) complique l'histoire naturelle du CCR dans environ 10 % des cas. L'existence d'une CP diminue fortement la survie des patients. La CHIP (ChimioHyperthermie Intra-Péritonéale) est un traitement de la CP et améliore la survie des patients.

Objectif

L'objectif de cette étude est d'identifier l'impact pronostique de paramètres cliniques, histologiques et cytogénétiques pour les CP d'origine colorectale.

Matériel et méthodes

Nous avons recueilli les données concernant tous les patients pris en charge dans notre institution par cytoréduction et CHIP pour carcinose péritonéale secondaire à un cancer colorectal. Il s'agit d'une étude monocentrique avec recueil prospectif des données entre décembre 1999 et mars 2012. Les données cytogénétiques ont été recueillies à postériori.

Résultats

Au total 78 patients, soit 91 procédures, ont été inclus dans notre étude. Il s'agissait de 45 femmes et 33 hommes, avec 95% de cancers du colon et 5% de cancers du rectum. La survie globale était de 39,7 mois (2,2 – 148,4).

Une expression de p53 était retrouvée pour 42% des procédures. Le statut *KRAS* était muté pour 36% des patients (9 mutations différentes de *KRAS* ont été identifiées) ; le statut *BRAF* était muté pour 11% des patients (une seule mutation indentifiée). Quant au MMR, il y avait une instabilité microsatellitaire (MSI) pour 28% des statuts MMR disponibles.

En analyse univariée, l'indice de masse corporelle (IMC) avec $p=0,003$, le nombre de régions atteintes par la CP ($p<0,001$), le PCI ($p<0,001$), le nombre d'anastomoses digestives réalisées ($p=0,01$), la réalisation d'une glissonectomie ($p=0,04$) et la transfusion érythrocytaire ($p<0,001$) étaient des facteurs cliniques ou per-opératoires ayant un impact statistiquement significatif sur la médiane de survie. Un seul facteur histologique était statistiquement associé à la survie : la présence de cellules en bague à chaton entraînait une diminution de 42,2 à 12,1 mois ($p<0,001$). La présence d'engainements péri-nerveux semblaient améliorer le pronostic des patients ($p=0,08$). Le statut MMR était le seul facteur cytogénétique pronostique avec une augmentation de la médiane de survie en cas de statut MSI : 35,7 vs 85 mois ($p=0,03$). Un statut *KRAS* muté améliorait la survie sans récidence de 12,2 à 18,3 ($p=0,03$).

En analyse multivariée, l'IMC (Indice de Masse Corporelle avec HR : 0,86 et $p=0,001$), le PCI (HR : 1,15 avec $p<0,001$), la présence de cellules en bague à chaton (HR : 4,88 et $p=0,001$) et d'engainements péri-nerveux (HR : 0,33 et $p=0,01$) étaient des facteurs indépendants associés à la survie.

Conclusion

Nous avons mis en évidence, pour la première fois dans la littérature, que le taux de mutation de *KRAS*, *BRAF* et MMR était identique pour les carcinoses péritonéales et les autres stades du cancer colorectal.

L'IMC, le PCI, le nombre de régions atteintes par la CP et la qualité de la cytoréduction sont des facteurs modifiant la survie de ces patients.

Nous avons également montré que l'absence de cellules en bague à chaton et la présence d'engainements péri-nerveux étaient des facteurs de bon pronostic très importants ; une instabilité microsatellitaire (MSI) serait également de bon pronostic.

Préambule

Généralités

La carcinose péritonéale (CP) est définie comme une atteinte du péritoine par une tumeur maligne, quelle qu'en soit l'origine [1]. La carcinose péritonéale peut être soit primitive, liée au développement tumoral des cellules péritonéales, soit secondaire par extension loco-régionale ou métastatique de tumeurs de la cavité abdominale.

Longtemps considérée comme une extension métastatique des cancers abdominaux, la carcinose péritonéale représentait une contre-indication définitive à toute chirurgie à visée curative. Depuis une vingtaine d'années, sous l'impulsion de Spratt et développée par Sugarbaker, la carcinose péritonéale est considérée comme une extension loco-régionale de ces cancers [2]. Les patients bénéficient d'une prise en charge médico-chirurgicale plus agressive, plus efficace, associant une cytoréduction tumorale chirurgicale avec une chimiothérapie per ou péri-opératoire chauffée : c'est le principe de la CHIP (ChimioHyperthermie Intra-Péritonéale) [3-6].

La CHIP a ainsi fortement amélioré l'espérance de vie des patients atteints de CP et constitue actuellement une recommandation grade B pour les CP d'origine colorectale [7].

Ce traitement multimodal est assez lourd avec une morbidité proche de 30% et une mortalité entre 3 et 4% en fonction de l'expérience des opérateurs et des centres [8-10].

Les CP des tumeurs colorectales avancées représentent la première indication de CHIP pour les tumeurs digestives ou primitives du péritoine [10]. Dans notre centre, la première indication de CHIP est représentée par les tumeurs ovariennes avec 49% des procédures puis le CCR avec 20% des procédures [8].

La carcinose d'origine colorectale pose à la fois un problème diagnostique et thérapeutique. Le problème diagnostique est critique car la méconnaissance d'une carcinose péritonéale peut induire une mauvaise stratégie thérapeutique et donc une perte de chance pour le patient. L'objectif est de faire le diagnostic en pré-opératoire, avec une évaluation précise de la charge tumorale et non pas de découvrir la CP en per-opératoire. Les examens d'imagerie fonctionnels et nucléaires comme la TEP (Tomographie par Emission de Positons) semblent prometteurs, avec une sensibilité de 80%, supérieure à l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) et à la tomodensitométrie (TDM) [11,12] ; tomodensitométrie qui possède une sensibilité et une spécificité inférieures à l'IRM, surtout dans les stades localisés [13].

Epidémiologie et survie

L'incidence française du cancer colorectal (CCR) est estimée, en 2010, à 40 000 nouveaux cas dont 52 % chez l'homme. La maladie touche dans 95 % des cas des personnes âgées de plus de 50 ans avec un âge moyen au moment du diagnostic de 70 ans chez les hommes et de 73 ans chez les femmes [14]. Il s'agit du troisième cancer le plus fréquent en France et dans le monde [15].

Le cancer colorectal est un cancer de bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce : la survie relative à 5 ans est de 91 % pour les stades localisés, de 70 % pour les stades avec envahissement locorégional. En revanche, la survie à 5 ans est

environ de 11 % dans les situations métastatiques qui représentent environ 25 % des patients au moment du diagnostic [14]. Le taux de mortalité par CCR a diminué ces 20 dernières années grâce aux progrès réalisés dans le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie. Environ 17 000 décès annuels lui sont imputables (près de 11 % des décès par cancer) [16].

Une cohorte suédoise a suivi plus de 11 000 patients présentant une tumeur colorectale. La CP complique l'histoire naturelle du CCR dans environ 10 % des cas : de façon synchrone dans 4,8% et dans 4,2% de manière métachrone. La CP est la première et la seule dissémination d'une tumeur colorectale dans 4,8% des cas. Une CP synchrone est plus fréquente pour les tumeurs coliques (5,7%) par rapport aux tumeurs du rectum (1,7%) [17].

Le premier essai randomisé a avoir démontré un gain de survie dans notre indication, est l'essai de Verwaal [18] publié en 2003 qui montre un gain de la médiane de survie de près de 10 mois, passant de 12,6 mois dans le cas d'une chimiothérapie systémique à 22,3 mois en cas de CHIP.

Selon le rapport de l'AFC de 2008 sur les CHIP pour CP non-ovariennes, la médiane de survie après CHIP pour CP d'origine colorectale était de 30 mois. La survie à 3 ans était de 41% et de 26% à 5 ans [10].

Elias rapporte quant à lui une survie à 2 ans qui progresse de 65% à 81% et de 13% à 51% à 5 ans entre respectivement, le groupe ayant reçu une chimiothérapie par voie systémique et celui ayant reçu traitement systémique et CHIP [19]. La CHIP augmente donc la médiane de survie des patients et la survie à 2, 3 et 5 ans. La survie à long terme (8 ans) est également augmentée en cas de CHIP pour CP de cancer colorectal [20].

Histoire naturelle

La muqueuse colorectale est de type glandulaire, dotée de cellules polarisées permettant une absorption de l'eau intra-luminale. La séquence de tumorigénèse de cette muqueuse débute par un stade de métaplasie proliférative glandulaire, c'est l'adénome.

Les cancers colorectaux se développent à partir d'un adénome dans 60 à 80 % des cas, généralement sous la forme d'un polype pédiculé, ou plus rarement sous une forme plane, plus difficile à détecter lors de l'endoscopie digestive.

La séquence se poursuit par une dysplasie avec présence d'atypies cellulaires, puis transformation tumorale : c'est la séquence « adénome-cancer ».

Le risque de transformation d'un adénome en cancer varie en fonction de la taille, de l'importance de la composante villositaire au sein de l'adénome et du degré de dysplasie.

La CP d'origine colorectale se développe par contiguïté pour les tumeurs volumineuses ou localement avancées, ou par voie systémique [8].

Les cellules tumorales d'origine colique s'implantent sur le péritoine autour de la tumeur primitive en priorité, puis migrent en suivant les courants usuels des liquides péritonéaux, vers le cul-de-sac de Douglas et le diaphragme thoraco-abdominal. Elles respectent longtemps les parois du grêle (phénomène dit de « redistribution ») en raison probablement de son péristaltisme. Comme toutes les cellules libres dans le péritoine, elles ont une très grande affinité pour la surface des ovaires qui sont le siège de cicatrices mensuelles dues aux ovulations. Cette affinité prioritaire pour les ovaires donne naissance à des masses volumineuses qui sont considérées à tort comme étant

la tumeur primitive. Ces cellules colonisent progressivement et à bas bruit l'ensemble de la cavité péritonéale [21].

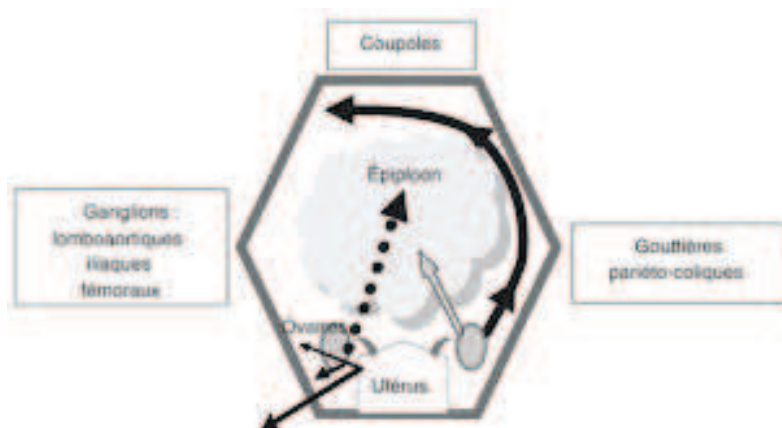


Figure 1 : circulation des fluides intra-péritonéaux

Formes histologiques

Les adénocarcinomes représentent le type histologique le plus fréquent du CCR. Les adénocarcinomes indifférenciés pourraient être un facteur péjoratif dans l'évolution de la CP : certaines publications retrouvent une mortalité accrue pour les adénocarcinomes peu ou pas différenciés [22-26] mais d'autres études ne retrouvent pas cette association statistique [27-29].

Les autres types histologiques sont représentés par les tumeurs mucineuses, neuro-endocrines, stromales (GIST), les lymphomes digestifs et les sarcomes. Une composante mucineuse intra-tumorale est associée à une diminution de la survie des patients [24, 27, 30-32].

Facteurs de risque de CCR et de CP

Des facteurs de risque familiaux et environnementaux de CCR ont été mis en évidence. Dans 90% des cas il s'agit d'une forme sporadique, et seuls 10% des CCR surviennent dans un contexte familial ou sur un terrain de prédisposition génétique, comme la polypose adénomateuse familiale ou le syndrome de Lynch (HNPCC).

Les principaux facteurs de risque de CCR sont le tabagisme, les maladies inflammatoires de l'intestin (particulièrement la maladie de Crohn), l'absence d'exercice physique, etc. [15]

Ces éléments ne sont pas retrouvés comme facteurs de risque de CP.

Les paramètres suivants sont considérés comme étant des facteurs de risque de CP métachrone d'un CCR :

- la localisation au colon droit de la tumeur [17, 33]
- le stade T de la tumeur selon la classification TNM avec HR = 3,82 pour les T3 et HR = 9,98 avec $p < 0,001$ [17] (9^e classification TNM en annexe)
- un nombre élevé de ganglions métastatiques dans la pièce opératoire colorectale [27, 33, 34] avec HR = 3,76 pour N1 et HR = 7,41, $p < 0,001$ pour N2 [17]

- une résection colorectale réalisée en urgence avec $HR = 2,11$, et $p < 0,001$ [17]
- une résection incomplète de la tumeur primitive avec pour R2 un $HR = 2,75$, $p < 0,001$ [17]

La perforation tumorale per-opératoire apparaît comme péjorative mais une série prospective de plus de 11 000 patients ne retrouve pas de diminution de la survie en cas de perforation tumorale [17].

A l'inverse, un facteur protecteur a été retrouvé : les patients âgés de plus de 70 ans ont un HR de 0,69 avec $p=0,003$ [17].

Pour les CCR stade II de la classification TNM, Lennon et son équipe [35] ont montré qu'une cytologie péritonéale positive était retrouvée chez 13% des patients, ceci était corrélée à une baisse de la survie. Toutefois l'étude EVOCAPE 2 n'a pas montré de relation entre cytologie péritonéale positive et survie, ni entre cytologie péritonéale positive et développement d'une CP [36].

Sugarbaker retient 10 facteurs définissant une population à haut risque de CP métachrone d'un CCR :

- présence d'une CP synchrone du CCR
- métastases ovariennes d'un adénocarcinome digestif
- ascite avec cytologie tumorale soit avant, soit après résection du cancer
- atteinte d'un organe de voisinage ou fistule tumorale
- cancer occlusif
- cancer perforé
- cancer mucineux classé T3
- cancer classé T4
- masse tumorale rompue au cours de la résection
- résection incomplète [30].

Diagnostic

Nous n'évoquerons pas dans ce travail les programmes de dépistage du cancer colorectal.

L'endoscopie digestive basse est le principal outil pour le diagnostic du CCR. Elle est considérée comme le « gold standard » avec une sensibilité de plus de 90% et une spécificité de 26% pour le diagnostic de CCR [37]. Les innovations techniques comme la chromo-endoscopie améliorent encore la sensibilité, particulièrement pour des formes difficiles à détecter comme les polypes plans [38].

Une revue de la littérature a récemment comparé la coloscopie optique « traditionnelle » avec le coloscanner pour le diagnostic de CCR. Selon cette analyse de 49 études portant sur plus de 11 000 patients, la sensibilité du coloscanner était de 96% et augmentait à 100% lors de l'utilisation d'un produit de contraste et d'une préparation digestive ; à partir de 25 études regroupant 9223 patients, les auteurs ont déterminé une sensibilité de 94,7% pour la coloscopie optique [39]. Toutefois, le coloscanner ne permet pas la réalisation de biopsies à visée histo-diagnostique.

Le diagnostic de CP pose un problème stratégique. La méconnaissance d'une CP peut induire une prise en charge inadaptée. L'objectif est à la fois qualitatif avec diagnostic de la CP et également quantitatif avec une évaluation précise de la charge tumorale ;

de nombreuses études rapportent l'importance de la charge tumorale comme facteur prédictif de résecabilité et de survie [8,10,23,27,34].

La TDM est l'examen le plus utilisé pour le bilan de CP ; elle est considérée comme un examen pré-opératoire fondamental par 100% des experts réunis à la conférence de Milan en 2006 [40]. Toutefois, sa sensibilité varie de 60 à 90% pour le diagnostic de CP d'origine colorectale [23]. La sensibilité pour des nodules de carcinose infracentimétriques est inférieure à 50% [41]. L'utilisation d'un produit de contraste ingéré permettrait une d'augmenter la sensibilité du scanner pour les envahissements digestifs et mésentériques par la CP [42]. Une mauvaise évaluation pré-opératoire par scanner peut survenir dans 45% des cas [43]. Une cœlioscopie diagnostique peut compléter le scanner et détecter jusqu'à 36% de lésions non visualisées en TDM [44, 45].

Les examens d'IRM peuvent être une bonne alternative grâce à une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité pour le diagnostic de CP [13], mais la durée, le coût et la faible disponibilité de cet examen en limitent la diffusion [23].

Les examens d'imagerie fonctionnelle et nucléaire comme la TEP semblent prometteurs avec une sensibilité supérieure à l'IRM et la TDM [11, 12, 46]. Toutefois une méta-analyse de 2011 prenant en compte l'évaluation économique de la TEP confirme son intérêt dans le bilan des CP d'origine colorectale mais en limite l'utilisation aux formes avancées ou métastatiques des CCR. La sensibilité de la TEP-TDM au 2,18 FDG (fluoro-desoxyribo-glucose) est de 91% avec une spécificité de 91% [47].

Malgré un arsenal paraclinique croissant, la CP est découverte de façon fortuite au cours de l'exploration chirurgicale dans 34% des cas [10].

La laparoscopie a été proposée pour améliorer l'évaluation préopératoire de la carcinose. Elle est associée à moins de douleur, une hospitalisation et un temps de récupération plus courts en comparaison avec une exploration par laparotomie [48, 49]. Cinq études ont démontré la faisabilité d'une évaluation laparoscopique du PCI (*Peritoneal Cancer Index*) : 96 succès pour 97 patients dans l'étude de Valle, 32 succès sur 33 patients pour Laterza, 7 succès pour 8 patients dans l'étude Pomel et 11 succès sur 11 essais pour Hirano. Un petit nombre de cas de carcinose ont été sous-évalués (respectivement 2/96, 1/33, 1/8 et 0/0) [45, 49-52].

Malgré ces avantages, il y a plusieurs limitations à la laparoscopie. Il est techniquement difficile d'évaluer les patients atteints d'adhérences intra-abdominales dues à une chirurgie abdominale préalable. L'envahissement ganglionnaire rétropéritonéal et les atteintes hépatiques profondes peuvent être sous-évalués. Un autre inconvénient potentiel de l'exploration laparoscopique est le risque d'ensemencement des orifices de trocart. La conférence de consensus internationale sur les tumeurs péritonéales, faite en 2006 à Milan, n'a pas recommandé l'exploration laparoscopique comme une technique de routine [40].

La référence pour le diagnostic de CP est donc l'exploration chirurgicale par laparotomie [10, 43, 53], avec exploration de la racine du mésentère, du diaphragme et des zones déclives, particulièrement atteintes par la CP selon la théorie de circulation des fluides intra-péritonéaux [54, 55].

Rationnel de la CHIP

Chimiothérapie intra-péritonéale

Différents protocoles sont utilisés dans le monde, avec des différences en terme de survie mais également de morbidité. L'enquête de l'AFC sur la CP [10], a recensé plus de 500 CHIP pour CP d'origine colorectale avec 2 types de protocole :

- à base de Mitomycine C à la dose de 30 à 50 mg/m² avec ou sans cisplatine (dose de 50 à 100 mg/m²) pour une durée de CHIP de 60 à 120 min à la température de 41 à 42,5°C
- à base d'oxaliplatine à la dose de 360 à 460 mg/m² avec ou sans irinotécan (dose de 100 à 200 mg/m²) par voie intraveineuse associé ou non à du 5-fluorouracile et leucovorine pour une durée de CHIP de plus de 30 min à 43°C.

L'utilisation de mitomycine C intra-péritonéale a permis un gain de survie à long-terme par rapport à la chimiothérapie systémique [18, 20, 56]. La mitomycine C serait responsable de toxicité hématologique pour environ 20% des patients [56]. Ce taux peut être réduit par l'administration de facteurs hématopoïétiques comme le G-CSF. La mitomycine C est également responsable d'une toxicité rénale, qui peut être diminuée en conservant une diurèse forcée per-opératoire [57]. La morbidité est également modifiée par le volume de solution utilisé pour la CHIP : ainsi Sugarbaker recommande l'utilisation d'un volume de 1,5l/m² à 2l/m² pour une dose de mitomycine C de 12,5mg/m² de surface corporelle [58] : c'est le « protocole de Sugarbaker ».

L'administration d'oxaliplatine permet également d'augmenter la médiane de survie et la survie à 3 ans par rapport à une chimiothérapie systémique [10]. Toutefois, devant une grande hétérogénéité de protocoles (étude multicentrique avec participation de 25 centres) il n'a pas été possible de comparer les doses, températures et protocoles entre eux.

L'association d'oxaliplatine intra-péritonéale et de 5-FU systémique per-opératoire augmente la médiane de survie [19].

Dans une étude bicentrique publiée en 2011, l'administration d'une CHIP à base d'oxaliplatine seule conduit à une médiane de survie et une survie sans récidence identique à l'administration d'une CHIP à base d'oxaliplatine et irinotécan. De plus l'ajout d'irinotécan fait progresser la morbidité totale de 38 à 52% (p=0,05) principalement par augmentation de la toxicité hématologique qui passe de 2,33% pour l'oxaliplatine seul à 37,86% pour l'association oxaliplatine+irinotécan [34].

Une publication italienne du S.I.T.I.L.O [9] a comparé la survie entre deux protocoles de CHIP : cisplatine+/mitomycine C (no-LOHP - 127 procédures) vs oxaliplatine (LOHP - 11 procédures). Le groupe oxaliplatine possédait une meilleure médiane de survie (figure 2).

Une dose per-opératoire supérieure à 240mg de cisplatine est associée à une hausse de la morbidité [59].

Une étude allemande [60] a comparé, au sein d'une série rétrospective avec CHIP à « ventre fermé », un protocole par Mitomycine C (20 mg/m²) associée à la doxorubicine (15 mg/m²) pendant 60 minutes et un protocole d'Oxaliplatine (300mg/m²) pendant 30 minutes, avec 5-FU et acide folinique en administration

systémique) : la morbi-mortalité de ces 2 deux protocoles était identique. La survie n'était pas étudiée.

La toxicité hématologique de ces procédures est présente pour plus de 20% des patients mais ne semble toutefois pas être significativement différente entre les protocoles oxaliplatine ou mitomycine C [61].

Une étude de faisabilité sur l'animal a été conduite avec un bain de chimiothérapie intra-péritonéale par bevacizumab (anticorps monoclonal anti-VEGF, cf paragraphe *KRAS*). Le bevacizumab n'est pas responsable d'une morbi-mortalité supplémentaire [62].

Dans notre centre le protocole de chimiothérapie des CHIP comprenait de la Mitomycine C à la dose de 10mg/m^2 de surface corporelle pour les femmes et 12mg/m^2 pour les hommes, associée à un solution de 2l/m^2 de surface corporelle.

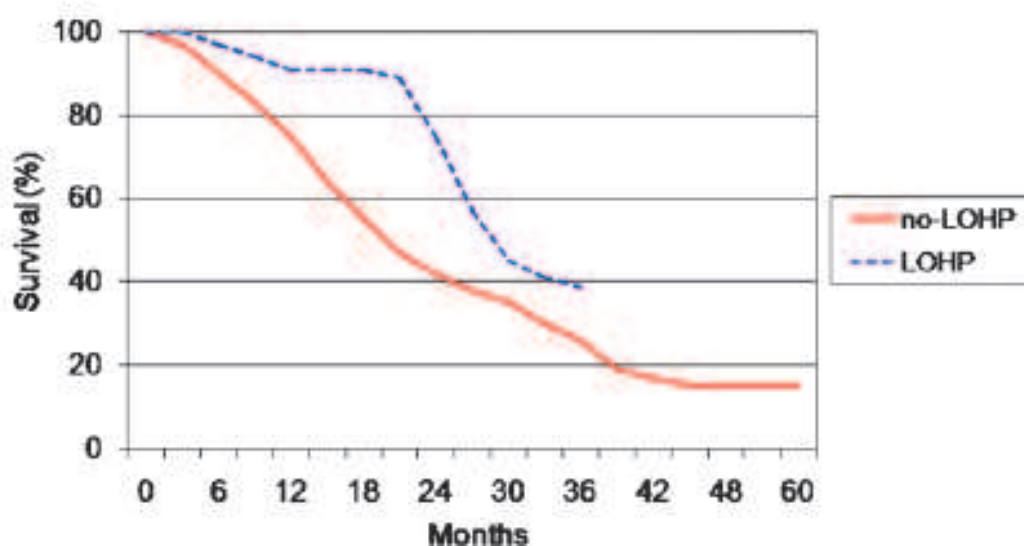


Figure 2 : augmentation de la médiane de survie dans le groupe oxaliplatine (d'après le S.I.T.I.L.O et Cavaliere [9])

Rationnel de la CHIP

Pharmacocinétique et intérêt de l'hyperthermie

L'hyperthermie se définit comme une température supérieure à la normale, non compensée par l'organisme et qui induit des modifications biochimiques intracellulaires, y compris des lésions des mécanismes de réparation de l'ADN et des *Heat Shock Proteins* [63].

L'intérêt de l'hyperthermie a été démontré dans de nombreux modèles biologiques et animaux. L'hyperthermie agit comme un catalyseur pour la chimiothérapie [64], améliore sa pénétration intra-cellulaire et son efficacité [65]. Au cours d'une étude sur le rat avec de l'oxaliplatine, à quantité constante de drogue, l'augmentation de température de 37 à 43°C permettait d'augmenter les concentrations intra-péritonéales de l'oxaliplatine, tout en diminuant les concentrations portales et systémiques de la chimiothérapie [65].

Yan a également démontré une augmentation des concentrations tissulaires de mitomycine C grâce à l'hyperthermie (figure 3) [57].

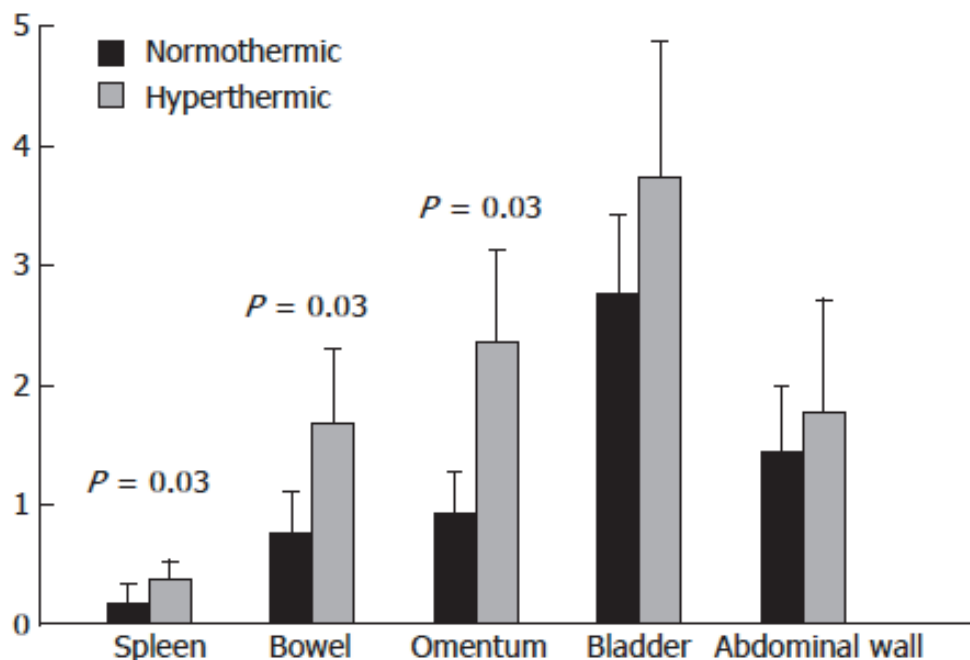


Figure 3 : intérêt de l'hyperthermie pour la pénétration tissulaire de la chimiothérapie intra-péritonéale (d'après Yan [57])

L'objectif est d'avoir un bain de chimiothérapie à une température constante de 42°C pendant le « trempage » [66]. En effet, une température comprise entre 41 et 43°C permettrait d'obtenir une destruction sélective des cellules tumorales [67]. L'hyperthermie seule ne serait pas responsable de l'activité tumoricide, mais induirait la sécrétion de radicaux libres hyperoxydés [68]. L'ajout d'un inhibiteur de ces radicaux hyperoxydés, le diethyldithiocarbamate permet de potentialiser l'effets de la CHIP chez le rat et ouvre la voie à de nouveaux protocoles humains de CHIP [68].

L'effet de l'hyperthermie dépend également du cycle cellulaire : lors de la phase G1 de la mitose (phase de multiplication de l'ADN) la cellule est particulièrement sensible à l'hyperthermie et l'hyperthermie peut induire une apoptose rapide ; lors des phases S et M, l'hyperthermie induit une apoptose plus lente [69, 70].

Pour autant, l'hyperthermie intra-péritonéale ne favorise pas un large passage systémique des molécules de chimiothérapie, ce qui entrainerait une augmentation de la morbidité de la procédure liée aux effets secondaires des drogues. Au cours de la CHIP, la concentration de mitomycine C intra-péritonéale est entre 27 à 100 fois supérieure à sa concentration plasmatique (figure 4) [57, 71]. Dans le cas de la doxorubicine, la concentration intra-péritonéale est 78,6 fois plus élevée que la concentration plasmatique (figure 5) [66].

La distribution de la mitomycine en fin de procédure est la suivante : 29% du produit est resté dans la solution de chimiothérapie, 62% a été retenu dans le corps et 9% a été excrété dans l'urine (figure 6) [71].

Un nombre croissant de péritonectomies au cours de la cytoréduction entraine une modification de la concentration plasmatique et intra-péritonéale de mitomycine,

difficiles à adapter en clinique [71].

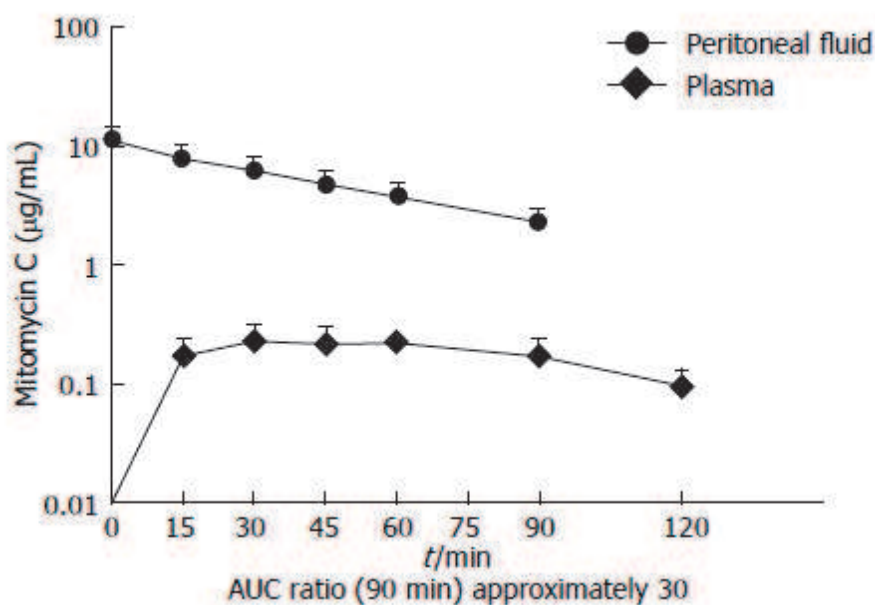


Figure 4 : concentrations intra-péritonéale et plasmatique en mitomycine C au cours d'une procédure de CHIP de 90 minutes. A noter une concentration intra-péritonéale très supérieure à la concentration plasmatique (d'après Yan [57])

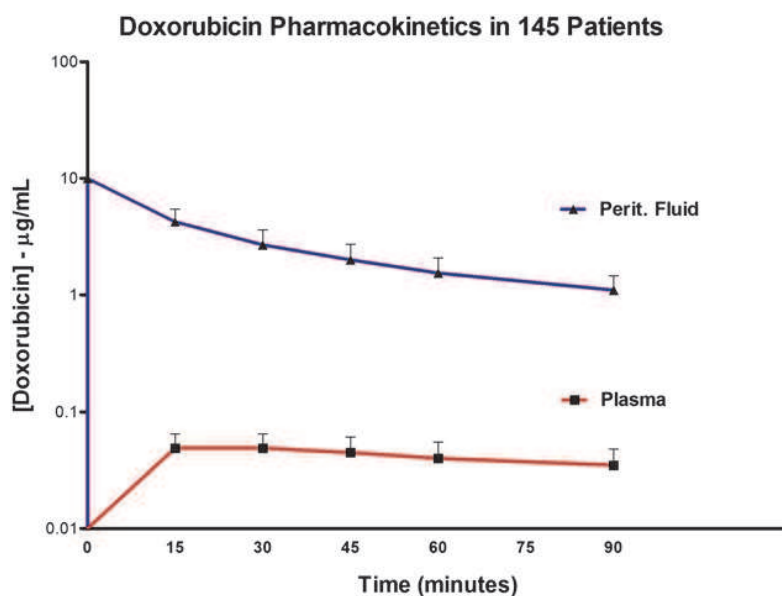


Figure 5 : après 90 minutes de CHIP la concentration intra-péritonéale de doxorubicine est 78,6 fois supérieure à sa concentration plasmatique ; d'après Sugarbaker [66]

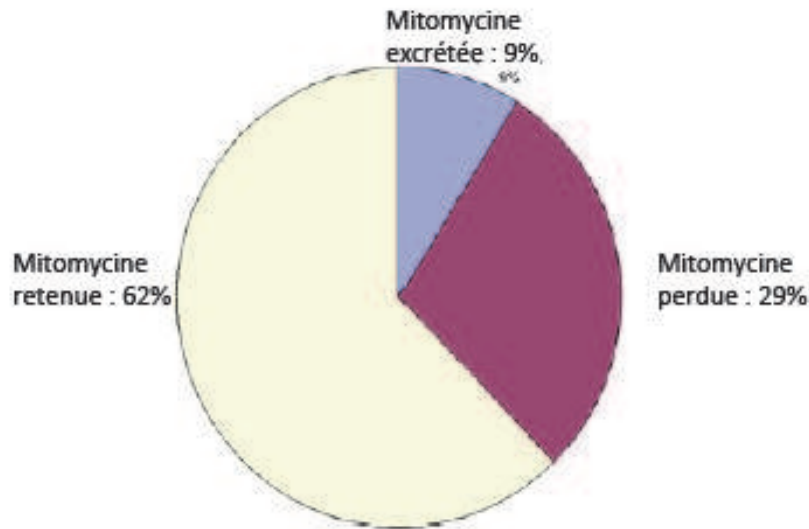


Figure 6 : distribution de la mitomycine C en fin de procédure : 29% de la drogue est restée dans la solution de chimiothérapie, 62% a été retenue dans le corps, et 9% a été excrétée dans l'urine (d'après Van der Speeten [71])

Quand réaliser la CHIP ?

La CHIP est réalisée après confirmation histologique d'un CCR et mise en évidence d'une CP à l'imagerie ou en per-opératoire. L'absence de localisation tumorale extra-péritonéale est nécessaire.

La réalisation d'une cytoréduction par un centre non-expert, d'un CCR au stade de CP, sans réalisation d'une CHIP, augmente le taux de nouvelle laparotomie, de colostomie définitive, de récurrence anastomotique. Ces patients doivent être adressés à un centre expert dès le diagnostic de CP réalisé [72].

Un nouveau concept de CHIP se développe actuellement au travers d'essais prospectifs randomisés : il s'agit des CHIP « prophylactiques » avec l'essai ProphyloCHIP pour les tumeurs colorectales avancées (numéro d'identification : clinical trial NCT01226394) [73]. Reprenant les 10 facteurs de Sugarbaker définissant une population à haut risque de CP métachrone d'un CCR [30], l'étude propose aux patients présentant certains de ces critères de réaliser une CHIP à 6 mois de la résection du CCR (après chimiothérapie néo-adjuvante systémique). Les résultats de cette étude ne seront pas connus avant 3 ans. Elias a déjà apporté la preuve du concept en proposant une CHIP aux patients à haut risque de CP secondaire à un CCR et en montrant l'intérêt de cette CHIP [74].

Un essai similaire a également débuté aux Etats-Unis d'Amérique (NCT01095523) [75].

Sélection des patients

La morbi-mortalité élevée de la CHIP a conduit les équipes à sélectionner rigoureusement les patients. Le *Peritoneal Surface Malignancy Group* recommande les critères suivants [40] : (1) âge inférieur à 65 ans et un bon état général (*Performance Status* <2) ; (2) CP d'un CCR non-appendiculaire ; (3) aucune diffusion métastatique extra-abdominale ; (4) absence de maladie multiple ou diffuse, et de volumineuses tumeurs péritonéales sur le scanner ; (5) aucune preuve d'occlusion intestinale ; (6) absence d'obstruction biliaire ou urétérale ; (7) absence d'envahissement massif abdominal à l'examen clinique.

Un *Performance Status* supérieur à 2 est corrélé à une augmentation de la morbidité [59].

L'âge supérieur à 65 ans est un critère qui ne modifie pas la survie et la morbi-mortalité si la sélection des patients est rigoureuse [76].

Yan [23] rajoute les critères suivants :

- absence de contre-indication anesthésique après un bilan d'opérabilité complet comprenant une échographie cardiaque et des épreuves fonctionnelles respiratoires
- absence de localisations métastatiques extra-péritonéales ou intra-abdominales a priori non résécables ; toutefois certaines équipes contre-indiquent la CHIP en cas de présence d'une métastase d'organe solide
- absence de radiothérapie préalable pour le *Washington Cancer Institute*
- résécabilité « a priori » totale ou sub-totale de la charge tumorale, classée CCs0 ou CCs1 (voir ci-dessous).

L'existence de métastases hépatiques d'origine colo-rectale ne contre-indique pas la réalisation d'une CHIP et peut se réaliser dans le même temps opératoire [77-80]. La réalisation d'une cytoréduction avec hépatectomie, associée à une CHIP, augmente la survie de ces patients par rapport aux hépatectomies associées à une chimiothérapie systémique sans CHIP [81]. Toutefois la survie totale et la survie sans récurrence en cas de métastase hépatique sont inférieures à celles des patients présentant une CP sans métastase hépatique : survie sans récurrence respectivement à 40% vs 66% à 3 ans [77, 80].

La sélection des patients doit être rigoureuse, excluant les patients présentant des adénopathies métastatiques, un PCI supérieur à 20 et l'absence de chimiothérapie car ces paramètres constituent des facteurs de mauvais pronostic [82]

Les scores

Charge tumorale : le PCI

Dans un but de standardisation, différentes classifications sont utilisées pour évaluer la charge tumorale d'une CP. La littérature retient l'importance de la charge tumorale comme un des principaux facteurs prédictifs de résécabilité et de survie [8, 10, 23, 27, 34].

Les classifications les plus utilisées pour l'évaluation per-opératoire de la charge tumorale dans les CP secondaire à un CCR sont les scores de Gilly (*Lyon Staging System*) et le PCI (*Peritoneal Cancer Index*). Nous ne développerons pas les scores de

quantification de la CP pour d'autres étiologies comme le *Dutch Simplified Peritoneal Cancer Index* pour les CP primitive ou bien le *Japanese Staging System* pour les carcinomes d'origine gastrique.

Le score de Gilly (annexe 2), décrit en 1994, a l'avantage d'être très simple avec prise en compte exclusive de la taille de la tumeur [83]. Ce score a été validé par l'étude prospective multicentrique EVOCAPE pour les CP secondaires à des néoplasies non gynécologiques [84]. Cependant, il ne tient pas compte de la dissémination dans la cavité péritonéale et trouve là sa limite [85].

Les premières descriptions du PCI par Sugarbaker ont été publiées en 1999 pour des patients présentant une CP sarcomateuse et colorectale [86, 87]. Le PCI est maintenant le score le plus utilisé dans la littérature pour la quantification per-opératoire de la charge tumorale, toutes étiologies confondues de CP. Il divise la cavité abdominale en 9 régions puis l'intestin grêle en 4 segments. Ensuite, on évalue pour chaque région la taille des nodules de carcinose de 0 à 3 : 0 signifie absence de tumeur ; 1 pour tumeur inférieure à 0,5cm ; 2 pour tumeur comprise entre 0,5 et 5 cm ; 3 pour tumeur supérieure à 5 cm. Le score total, sur 39, s'obtient en additionnant la taille maximale des nodules pour chaque région (figure 7).

Peritoneal Cancer Index

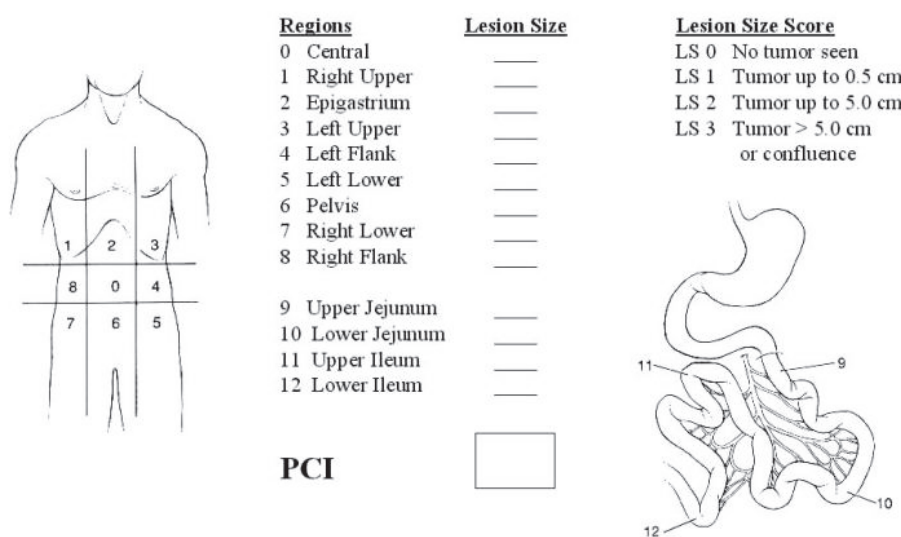


Figure 7 : mesure du PCI (*Peritoneal Cancer Index*) allant de 0 à 39 en fonction de la charge tumorale du patient

Le PCI représente un facteur pronostique majeur de la CP dans toutes les publications. Les experts réunis lors de la conférence de consensus de 2006 ont validé l'utilisation du PCI comme score de référence pour l'évaluation de la CP [85].

Dans le cas des carcinomes de tumeurs colorectales, Elias et al [88] ont rapporté que les résultats de survie étaient significativement meilleurs lorsque le PCI était inférieur à 16. Selon Yan [28] les patients présentant un adénocarcinome colorectal avaient une meilleure espérance de vie si le PCI était inférieur ou égal à 13. Pour Sugarbaker la limite devrait être à 20, et les carcinomes avec un PCI supérieur à 20 devraient être

traitées de façon palliative [27, 89]. Quenet [34], Cavaliere [9] et Van Sweringen [26] retiennent également comme facteur péjoratif un PCI > 20 et démontrent également une amélioration de la survie en cas de PCI < 10 [90].

Cependant, lors de la conférence de consensus de Milan sur les tumeurs péritonéales, 67% des experts ont déclaré ne pas considérer un PCI > 20 comme un critère d'exclusion absolu pour la CHIP, en particulier pour des tumeurs de bas grade ou des patients jeunes sans atteinte mésentérique ou hépatique.

Le PCI présente une faible variabilité de notation entre chirurgiens, y compris entre chirurgiens « juniors » et chirurgiens « séniors » [91].

Toutefois ces scores ne permettent pas de prédire la non-résécabilité de certaines localisations tumorales [48].

Le nombre de régions atteintes par la CP, quantifié au cours de l'exploration chirurgicale, est un facteur indépendant de diminution de la survie [8, 18, 34]. L'envahissement de l'intestin grêle est un facteur indépendant péjoratif de survie et de non-résécabilité [92]. Un envahissement important du tube digestif limite les possibilités de résection ; l'envahissement de la région 10 du PCI, à savoir le jéjunum, est un facteur indépendant de mauvais pronostic [93].

En cas d'envahissement supérieur à 2 régions abdominales, la survie diminue fortement avec $p < 0,0001$ [32] ; Cashin [94] retrouve un hazard ratio à 2,49 en cas d'envahissement d'au moins 2 régions avec $p = 0,02$. L'essai randomisé de Verwaal [18] démontre quant à lui une nette diminution de la survie en cas d'envahissement de 6 ou 7 régions du PCI avec $p < 0,0001$. La réalisation de péritonectomies diaphragmatiques et sous-diaphragmatiques n'est pas corrélée à une augmentation de la morbidité pulmonaire [95].

Les scores

Résécabilité : le CCs

La cytoréduction est ensuite évaluée par le CCR-score ou CCs (*Completeness of the Cancer Resection*). Ce score est compris entre 0 et 3 ; il quantifie la charge tumorale restante : 0 si la résection est complète ; 1 si les résidus tumoraux sont inférieurs à 2,5mm ; 2 si les résidus tumoraux sont compris entre 2,5mm et 2,5cm ; 3 si les résidus tumoraux sont supérieurs à 2,5cm. Un CCs de 0 ou 1 apparaît comme étant un facteur pronostique majeur pour la survie des patients atteints par une CP [8, 9, 26, 94, 96, 97].

La CHIP est théoriquement contre-indiquée si l'opérateur prévoit qu'en fin de cytoréduction le CCs sera supérieur à 1 [48] sauf dans le cas des mésothéliomes péritonéaux où un CCs à 2 améliore quand même la survie [98].

Un nombre croissant de péritonectomies au cours de la cytoréduction est associé à une diminution de la survie [8]. Toutefois, Baratti avec plus de 400 procédures, ne retrouve pas le nombre de péritonectomies comme facteur pronostique [59].

Techniques chirurgicales

La cytoréduction

L'installation est un temps opératoire important, afin d'éviter les risques d'escarre au niveau des zones d'appui et de syndrome des loges.

Le patient est installé en decubitus dorsal, bras en croix, jambes écartées, périnée au bord de la table. Le périnée est inclus dans le champ opératoire en cas de nécessité de réalisation d'une anastomose trans-ale.

Le monitoring du patient est effectué par sondage vésical avec surveillance de la diurèse horaire, un contrôle de température centrale par un capteur intra-oesophagien, un sondage gastrique, une intubation oro-trachéale, l'utilisation d'un scope cardio-tensionnel si besoin complété par des mesures invasives de la pression artérielle. Un accès veineux central est réalisé en pré-opératoire immédiat. Pendant l'ensemble de la procédure, le patient est réchauffé par voie externe, limitant les risques d'hypothermie.

Comme nous l'avons déjà vu, il est recommandé de réaliser la cytoréduction par laparotomie [40]. L'exploration est un temps capital, permettant une bonne évaluation de la charge tumorale et de la résécabilité.

La voie d'abord est une laparotomie xypho-pubienne. Un écarteur autostatique est installé, afin d'améliorer l'exposition de la cavité abdominale. Il s'agit dans notre expérience de l'écarteur de « Thompson » (Thompson Surgical Instruments Inc., Traverse City, MI).

Les adhérences intra-péritonéales sont libérées, afin d'assurer une quantification optimale du PCI, c'est le moment du « staging ». La libération des adhérences permet également une meilleure diffusion de la chimiothérapie dans l'ensemble de la cavité abdominale, y compris dans les zones de « trapping » tumoral.

L'exploration recherche des lésions non-résécables qui contre-indiqueraient la réalisation d'une CHIP : nécessité d'au moins 150 cm de grêle restant si colectomie, sinon 100 à 120 cm en l'absence de colectomie ; absence de résection démesurée qui vont compromettre la qualité de vie du patient.

A ce stade, 20% des patients, présentant des tumeurs jugées non-résécables, sont refusés pour la CHIP [99].

La cytoréduction est définie comme l'exérèse macroscopique d'une tumeur. Au cours de nos procédures, il existe trois techniques de cytoréduction : les péritonectomies, les exérèses viscérales et l'électrovaporisation.

Les péritonectomies sont réalisées pour des nodules péritonéaux confluents ou dont le diamètre est supérieur à 1 cm. En cas d'infiltration massive d'organe, une résection viscérale est réalisée.

L'électrovaporisation est définie comme la destruction d'une zone macroscopiquement tumorale, par un courant électrique unipolaire de haute intensité. Un refroidissement par sérum physiologique réfrigéré peut-être utilisé en cas d'électrovaporisation sur organes creux. Cette technique est réalisée pour les nodules infracentimétriques superficiels.

Une cholécystectomie et une omentectomie sont systématiquement réalisées. Un curage ganglionnaire est réalisé en cas d'adénopathies palpables ou perçues.

Une ou des résections digestives peuvent s'avérer nécessaire. En fonction de la charge tumorale et de sa localisation, les résections sont en général comprises entre 0 et 5 pièces, suivies de la confection des anastomoses immédiatement après le bain de chimiothérapie.

Dans la littérature, le nombre de résection digestive n'est pas un facteur influençant la survie [8, 19, 100] sauf en cas de colectomie totale ou de plus 5 résections [34, 59].

Si besoin, des résections hépatique, pariétale, diaphragmatique, vasculaire et cicatricielle peuvent être réalisées.

Deux publications conseillent de réaliser, au cours de la cytoréduction pour CP secondaire à un CCR, une annexectomie bilatérale. Pour autant il n'y a pas d'amélioration significative de la survie par cette résection, mais 50 à 60% des ovaires macroscopiquement sains présentent des métastases ovariennes synchrones [101, 102].

Techniques chirurgicales

La chimiothérapie intra-péritonéale

Le temps de la chimiothérapie intra-péritonéale succède à celui de la cytoréduction, et peut être réalisé au décours de la chirurgie (CHIP), ou en post-opératoire immédiat (SPIC ou EPIC). La pénétration tissulaire des molécules de chimiothérapie est limitée à quelques couches de cellules [103]. Il est recommandé que la CHIP soit réalisée immédiatement après la chirurgie, avant que les cellules tumorales résiduelles ne soient piégées dans les adhérences postopératoires. En effet, ces adhérences physiologiques se forment très rapidement après la chirurgie (en moins de 30 minutes), et réalisent ensuite un véritable sanctuaire pour ces cellules tumorales résiduelles. Une CHIP retardée (de quelques heures par exemple) n'atteindra plus ces cellules tumorales piégées dans ces adhérences et sera donc inefficace [104].

Deux techniques chirurgicales de CHIP sont actuellement utilisées : la technique dite à « ventre ouvert » et celle appelée à « ventre fermé ». La technique à ventre ouvert, dite « du Colisée » [105], est la procédure effectuée dans notre centre : cette technique nous apparaît préférable car elle permet une meilleure diffusion du produit et une homogénéisation manuelle et thermique du bain. L'équipe médico-chirurgicale ne risquerait pas d'effets secondaires ni d'absorption des produits de chimiothérapie [105]; une vigilance particulière est tout de même respectée.

La solution utilisée pour le bain de chimiothérapie est DIANEAL PD4 GLUCOSE 1,36% (Baxter®).

La technique à ventre ouvert est la plus répandue en France, dans l'indication qui nous concerne, avec 65,2% des procédures selon l'enquête de l'AFC parue en 2008 à propos de 1154 procédures [10]. C'est également la technique décrite et employée par Sugarbaker.

La survie ne semble toutefois pas être modifiée par l'emploi de l'une ou l'autre technique de chimiothérapie intra-péritonéale [9, 10].

La CHIP est actuellement la technique de référence d'administration per-opératoire de chimiothérapie en France [10]. D'autres techniques peuvent être utilisées : il s'agit des techniques de SPIC (*Sequential Postoperative Intraperitoneal Chemiotherapy*) et

d'EPIC (*Early Postoperative Intraperitoneal Chemiotherapy*). Leur utilisation décroît devant la moins bonne survie des patients et l'augmentation de la morbidité post-opératoire [106]. Elias en 2007 [107] a comparé la survie globale entre un groupe CHIP et un groupe EPIC : la survie globale à 5 ans était meilleure dans le groupe CHIP avec 54% de survivants contre 28% pour le groupe EPIC avec $p=0,22$ (non significatif) ; le groupe CHIP présentait deux fois moins de récurrences de CP que le groupe EPIC avec $p=0,003$. Elias en 2009 [29] et Cashin en 2012 [94] ont montré une augmentation de la survie en cas de traitement par CHIP par rapport à l'EPIC ($p<0,001$).

Un modèle expérimental murin semble pourtant contredire la supériorité de la CHIP par rapport à l'EPIC [108].

Plusieurs revues de la littérature [49, 109, 110] ont récemment posé la question de la CHIP par laparoscopie. Dans une première étude [109], un tiers de ces patients ont reçu le traitement combiné dans une situation palliative, hors recommandations : les auteurs reconnaissent que malgré une attractivité de la technique (diminution de la morbi-mortalité), celle-ci était réservée au contrôle des ascites réfractaires néoplasiques. Les autres études ont une méthodologie discutable. Ainsi la laparoscopie semble être d'utilisation courante pour la quantification de la charge tumorale mais ne peut être recommandée en routine pour la cytoréduction et le temps de chimiothérapie [110, 111].

Actuellement la CHIP ne doit être réalisée que si la cytoréduction a été complète ou sub-optimale avec CCs ≤ 1 . La survie chute fortement lorsque la CHIP a été réalisée après une cytoréduction incomplète [2, 32, 40, 48, 112].

La répétition de CHIP en cas de récurrence péritonéale est également possible : la morbi-mortalité n'augmente pas par rapport à la première procédure et la survie dépend principalement de la qualité de la cytoréduction [113].

Chimiothérapie péri-opératoire

L'administration d'une chimiothérapie systémique néo-adjuvante, adjuvante ou périopératoire permet une amélioration de la survie pour les patients atteints de CP d'un CCR [19]. Les premières molécules utilisées étaient le 5FU et la leucovorine, avec une médiane de survie à 6 mois [114]. L'utilisation depuis quelques années de protocoles type FOLFIRI (5FU et irinotécan) ou FOLFIRINOX (5FU, irinotécan et oxaliplatine), associés ou non à des thérapies ciblées, a permis d'augmenter la médiane de survie et la survie à 2 ans [19, 115].

La médiane de survie était de 5 mois pour les patients recevant des soins de support, 11 mois pour les patients traités avec 5-FU / Leucovorine, et 12 mois pour les patients traités avec chimiothérapie par FOLFIRI/FOLFIRINOX éventuellement associée à des thérapies ciblées. La médiane de survie était significativement différente chez les patients ayant reçu une chimiothérapie par rapport à ceux qui ont reçu les soins de support ($p = 0,026$). Cependant, les résultats ne diffèrent pas entre les patients traités par 5FU/Leucovorine et chimiothérapie type FOLFOX/FOLFIRINOX ($p> 0,05$) [22].

Ce gain de survie a poussé, par analogie, à l'utilisation de certaines de ces molécules par voie intra-péritonéale [34].

L'étude de l'AFC [10] a mis en évidence le lien entre chimiothérapie systémique péri-opératoire et survie. L'administration d'une chimiothérapie pré-opératoire (néo-adjuvante) était corrélée à une diminution de la médiane de survie (31 mois vs 45 mois), la survie à 3 ans (43% vs 55%) et 5 ans (30% vs 43%) avec $p=0,008$. Cashin [94] et Elias [29] retrouvent cette association, mais de façon non significative. Selon Glehen, la chimiothérapie néo-adjuvante ne modifie pas la survie et un échec de celle-ci ne doit pas constituer une contre-indication à la réalisation d'un traitement combiné par CHIP [116].

L'administration d'une chimiothérapie post-opératoire est associée à une augmentation de survie [94, 116] avec une médiane de survie augmentée de 4 mois [29].

Toutefois dans l'étude de l'AFC la chimiothérapie adjuvante est corrélée à une diminution de la médiane de survie (30 mois vs 45 mois), de la survie à 3 ans (41% vs 54%) et 5 ans (29% vs 42%) avec $p=0,018$ [10].

Facteurs modifiant la survie

Facteurs cliniques

Yan retrouve aussi les facteurs suivants comme influençant la survie : l'âge, le *performance status*, une tumeur occlusive, une ascite maligne, la chimiothérapie adjuvante systémique, une multiplication des procédures, et la présence de métastases d'organes solides [23].

En complément de ce qui a déjà été précisé, d'autres facteurs ont été identifiés comme influençant la survie :

- la morbi-mortalité augmente avec l'âge du patient ($p=0,02$) [10]
- l'envahissement ganglionnaire apparaît comme facteur péjoratif [10, 29, 34]
- « l'effet centre » avec une survie améliorée dans les centres experts [117] : la médiane de survie passe de 23% pour les patients opérés au sein d'un centre pratiquant la CHIP depuis moins de 3 ans, à une médiane de 42% dans les centres proposant la même procédure depuis 11 ans et plus ($p<0,001$) [10]. Smeenk établit pour les CHIP la fin de la courbe d'apprentissage d'un chirurgien à 130 procédures [118], chiffre également avancé par deux équipes italiennes [119]
- la présence d'une tumeur colorectale occlusive avec $p<0,001$ [56]
- la résection d'une métastase hépatique [9, 81, 115] : la médiane de survie passe de 21 à 36 mois avec $p<0,003$ [10]
- en chirurgie colorectale, la transfusion de culots globulaires est un facteur indépendant d'augmentation de la morbi-mortalité, de complications infectieuses post-opératoires et de ré-intervention [120,121].

Facteurs modifiant la survie

Facteurs biologiques

L'hyperleucocytose pré-opératoire est un facteur péjoratif de survie pour les CP d'origine colorectale [122].

Le dosage de l'ACE (Antigène Carcino-Embryonnaire) peut être utile au suivi des CCR, particulièrement en situation métastatique [123, 124, 125]. Son dosage peut être effectué dans le réseau veineux péri-tumoral ou en intra-tumoral et constitue un marqueur pronostique de gravité [126, 127]. Un taux élevé d'ACE est un facteur

péjoratif de survie pour les CP d'origine colorectale, ainsi que les marqueurs CA125, CA19-9 et CA 15-3 [122].

L'élévation de la CRP (*C-Reactive Protein*), marqueur de l'inflammation systémique et de l'IL-6 (Interleukine 6) a été identifiée dans différentes études comme facteur péjoratif de survie dans les CCR [125, 128, 129]. De même, une élévation de l'IL-6 sécrétée par des macrophages péri-tumoraux, semble jouer un rôle dans la tumorigénèse (via STAT4) [130, 131].

Facteurs modifiant la survie

Facteurs histologiques et cytogénétiques

Une nouvelle classification histologique des CCR a été proposée par une équipe japonaise selon le nombre de cellules tumorales par champ optique (< ou > à 5 cellules/champ), la présence de cellules glandulaires, etc. En analyses univariée et multivariée cette classification impacte plus la survie (médiane et sans récurrence) que la TNM et les marges de résection. L'incidence des récurrences et de la diffusion péritonéale était fondée sur le classement des régions mal différenciées [132, 133]. La complexité de cette classification ne permet pas son utilisation en routine.

La présence de cellules en bagues à chatons (cellules indépendantes) est un facteur péjoratif de survie pour les CP d'origine colorectale [122].

La densité en microvaisseaux ou MVD (*MicroVascular Density*) intra-tumorale a également été étudiée. Une diminution de la MVD est corrélée à une meilleure survie : le cut-off est une MVD<130 (microvaisseaux/mm²) [134]. L'expression du CD34 par des progéniteurs vasculaires endothéliaux permet une évaluation de la MVD [135].

Différents facteurs de croissance ont été étudiés et semblent être des pistes thérapeutiques :

- l'EGF (*Epidermal Growth Factor*) et son récepteur l'EGF-R sont impliqués dans la tumorigénèse des CCR car ils activent la voie des *KRAS* [136]. L'EGFR est un membre de la famille HER (ErbB) qui peut promouvoir la prolifération de cellules tumorales dans une variété de tumeurs malignes épithéliales [137]. Une mutation du gène *KRAS* (Kirsten *ras*) sur les exons 12 ou 13 se rencontre dans environ 40% des CCR [138, 139, 140] ; cette mutation semble diminuer la médiane de survie et la survie sans récurrence [140, 141, 142]. De récentes revues de la littérature et une cohorte prospective semblent ne pas retrouver cette association statistique (par hétérogénéité des mutations) [143, 144, 145]. Une mutation de *KRAS* empêche l'utilisation d'anticorps monoclonaux, type cetuximab, thérapie responsable d'une augmentation de la survie globale et de la survie sans récurrence [146, 147]. Toutes les mutations de *KRAS* ne semblent pas équivalentes en terme de survie : la mutation p.G13D est de moins bon pronostic que les autres mutations [140, 143]. Le statut *KRAS* pourrait même être modifié par l'utilisation de chimiothérapie systémique au 5-FU [148].
- le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) est évoqué comme future piste thérapeutique [135, 136, 149]. Une forte expression du VEGF dans la tumeur ou un nodule de carcinose est responsable d'une diminution de la survie sans récurrence, de la survie globale et du risque de récurrence [149, 150, 151]. Des études ont évalué l'expression du récepteur de VEGF (VEGF-R) et

l'ont corrélé au pronostic dans diverses tumeurs solides, suggérant que la surexpression de VEGF-R est en corrélation avec un moins bon pronostic [150].

La protéine p53 est un gardien de la réparation de l'ADN. Son gène, le *TP53*, est un gène suppresseur de tumeur. Sa mutation est un des événements majeurs conduisant à la formation tumorale [152]. Une mutation de *TP53* entraîne une sur-expression de p53 [153] ; cette sur-expression histologique est retrouvée dans 35 à 75% des CCR [154]. Une fréquence significativement plus élevée des mutations a été trouvée dans les tumeurs du côlon distal et du rectum (45%) par rapport à des tumeurs proximales (34%), dans les ganglions tumoraux et les embolies vasculaires [155]. Une mutation de *TP53* est plus fréquente dans les métastases d'un CCR que dans le CCR primitif ($p < 0,01$) [156]. Une surexpression de p53 est associée à un diminution de la survie dans le cadre des CCR métastatiques [147, 155, 157, 158, 159]. Toutefois la surexpression de p53 serait prédictive d'une réponse à une chimiothérapie par FOLFOX [160].

Le syndrome HNPCC (*Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*), ou syndrome de Lynch, est une forme héréditaire non polyposique de cancers colorectaux. Ce syndrome représente 3 % environ de l'ensemble des CCR. Il est associé à une augmentation significative du risque d'autres types tumoraux et notamment de cancer de l'endomètre. Il s'agit d'une affection à transmission autosomique dominante liée à une mutation constitutionnelle d'un gène impliqué dans un système d'identification et de réparation des mésappariements de l'ADN appelé système MMR (*Mismatch Repair*). Quatre gènes peuvent être en cause : MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Les mutations des gènes MLH1 et MSH2 sont responsables d'au moins deux-tiers des cas. Les gènes MSH6 et surtout PMS2 sont plus rarement impliqués. Les cancers survenant dans ce contexte sont caractérisés par une perte de la fidélité de la réplication de l'ADN objectivée par une instabilité des séquences microsatellites (phénotype MSI, *MicroSatellite Instability*) et un défaut d'expression nucléaire de la protéine normalement codée par le gène muté. L'instabilité microsatellitaire (MSI – *MicroSatellite Instability*) joue un rôle plus important que ne le fait l'instabilité épigénétique dans le développement de cancers colorectaux synchrones ; l'instabilité des microsatellites pourrait aider à prédire le pronostic des cancers colorectaux synchrones [161]. L'instabilité microsatellitaire est rencontrée dans 10 à 15% des CCR sporadiques (non liés au syndrome HNPCC) [162]. La cause la plus fréquente de MSI sporadiques est acquise par hyperméthylation du promoteur MLH1. Cette hyperméthylation se produit souvent dans un contexte d'hyperméthylation de promoteurs de gènes connus sous le nom *CpG island methylator phenotype* (CIMP). Lorsque des sites CpG dans les régions promotrices des deux copies de MLH1 sont hyperméthylées, l'expression MLH1 est perdue et l'instabilité génomique sous la forme de MSI s'ensuit. Les MSI sporadiques sont associées à l'épimutation acquise des deux copies de MLH1.

La plupart des études disponibles suggèrent que les CCR stade IV MSI ont un pronostic plus favorable que ceux ne présentant pas d'instabilité des microsatellites (MSS – *MicroSatellite Stability*) et que la signification pronostique de ce phénotype moléculaire est indépendante de celle des critères histopronostiques classiques (en particulier la profondeur de l'infiltration pariétale) et d'autres paramètres moléculaires [163, 164, 165].

Ces études indiquent par ailleurs que la présence de métastases ganglionnaires conserve une signification pronostique péjorative après exérèse à visée curative d'un cancer colique de phénotype MSI. Le taux de récurrence des cancers coliques stade II présentant un MSI est particulièrement faible [166].

Les facteurs rendant compte du pronostic plus favorable des CCR de phénotype MSI restent mal connus. Un moindre potentiel métastatique et l'impact de l'infiltration lymphocytaire dense du stroma tumoral, fréquemment observée dans ces tumeurs, sont potentiellement impliqués.

Seuls 1% des CCR métastatiques MSI présentent une surexpression de p53 [164].

Le groupe des cancers colorectaux MSI n'est pas homogène. Il existe une variabilité relative du spectre des mutations somatiques associées qui pourrait interférer avec le pronostic et l'histoire naturelle. Ainsi, il est possible que les cancers de statut MSI avec mutation du récepteur de type II du TGF-beta aient un meilleur pronostic que les tumeurs ne présentant pas cette mutation [167].

Toutefois, aux stades précoces de la maladie, le statut MSI est associé à une moins bonne survie dans le cadre du cancer colorectal métastatique [168], même si cela est entraîné par son association avec une mutation *BRAF* [169].

La connaissance du statut MSI est d'autant plus importante qu'elle entraînerait une diminution voire une absence de réponse à une chimiothérapie systémique par 5-FU [160, 163, 167, 170-172].

Une mutation de *BRAF* est retrouvée dans 12% des CCR [173]. La principale mutation de *BRAF* est la mutation V600E [139]. Deux études [145, 173] indiquent qu'il existe des différences significatives entre les tumeurs *BRAF* de type sauvage et mutantes : un âge jeune, le sexe féminin, la localisation proximale de la tumeur et la fréquence de l'instabilité des microsatellites sont liées au statut muté de *BRAF*. Il n'y aurait pas de différence dans le stade du cancer entre les *BRAF* mutants et sauvages. Une mutation de *BRAF* serait associée à une plus grande dissémination lymphatique de la maladie, une augmentation du nombre de ganglions envahis, une composante mucineuse, des engainements péri-nerveux [174] et une extension péritonéale [168]. La mutation du gène *BRAF* est responsable d'une diminution de la survie globale par rapport à l'absence de mutation [139, 145, 173-175]. De plus, la mutation V600E semble être responsable d'une absence de réponse thérapeutique en cas de traitement par cetuximab avec *KRAS* sauvage [176].

Une mutation particulière de l'oncogène *BRAF* se produit dans 40% à 50% des cancers colorectaux avec MSI sporadique et est fortement associée à la méthylation du promoteur de *MLH1* [177, 178]. La présence du CIMP est très exprimée pour les CCR dans les groupes métastase, colon droit, peu ou pas différencié, stades avancés, métastase lymphatique ; une méthylation du CIMP, associée à un statut MSI, induit une diminution de la survie par rapport à l'absence de CIMP [142, 175, 179].

L'association d'une mutation de *BRAF* et d'un statut MSI est très en faveur d'un syndrome HNPCC [180].

D'autres marqueurs tissulaires sont en cours d'évaluation et pourraient constituer des cibles thérapeutiques :

- CD133, CD24 and CD44 sont des marqueurs de différenciation des tumeurs mais leur expression synchrone n'est pas identifiée comme influençant la survie [181]. Cependant, de nombreuses publications font état de l'importance du CD133 dans la chimio-radiorésistance des CCR, y compris les CCR métastatiques, et donc la baisse de survie [182-184]. L'expression intra-tumorale d'ARNm de CD133 est corrélée à une baisse de survie et à l'expression de MSI. [185] De plus, l'association de CD133 et CD44 permettraient l'identification des tumeurs de mauvais pronostic [186]. L'association CD133/Cox2 le permettrait également [187].
- L'antigène Ki-67 fait partie des marqueurs de prolifération cellulaire, particulièrement dans le cas des hémopathies malignes. Dans le cas des CCR, le statut de Ki-67 est souvent recherché dans les publications mais est rarement retenu comme marqueur pronostique : une seule étude semble lier survie et expression de Ki-67 en démontrant une sur-expression de Ki-67 dans les CCR histologiquement non-différentiés et mucineux [25]. Toutefois, une étude [188] démontre qu'il semble exister une expression élevée de Ki67 et une diminution de l'expression de l'EGF-R en cas de réponse complète histologique induite par chimiothérapie (*pathological Complete Response* ou pCR).

Le système lymphocytaire T régulateur semble être fortement impliqué dans la régulation de la tumorigénèse. Ces lymphocytes T régulateurs expriment CD 4 et CD25 et leur diminution permettrait une meilleure défense immunitaire contre le cancer [189-190]. L'augmentation de densité intra-tumorale en macrophages réduit la mortalité et le risque de métastases hépatiques secondaires à un CCR [191].

Introduction

La carcinose péritonéale (CP) est définie comme une atteinte du péritoine par une tumeur maligne, quelle qu'en soit l'origine [1]. La CP peut être soit primitive, liée au développement tumoral des cellules péritonéales, soit secondaire par extension loco-régionale ou métastatique d'une tumeur de la cavité abdominale.

L'incidence du cancer colorectal (CCR) en France est estimée, en 2010, à 40 000 nouveaux cas dont 52 % chez l'homme. Il s'agit du troisième cancer le plus fréquent en France et dans le monde [15]. Le CCR est un cancer de bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce : la survie relative à 5 ans est de 91 % pour les stades localisés, de 70 % pour les stades avec envahissement locorégional. En revanche, la survie à 5 ans est d'environ 11 % dans les situations métastatiques qui représentent près de 25 % des patients au moment du diagnostic [14].

La CP complique l'histoire naturelle du CCR dans environ 10 % des cas : de façon synchrone dans 4,8% et dans 4,2% de manière métachrone. La CP est la première et la seule dissémination d'une tumeur colorectale dans 4,8% des cas. Une CP synchrone est plus fréquente pour les tumeurs coliques (5,7%) par rapport aux tumeurs du rectum (1,7%) [17].

Depuis une vingtaine d'années, sous l'impulsion de Spratt puis diffusée par Sugarbaker, la CP est considérée comme une extension loco-régionale de ces cancers [2]. Les patients bénéficient d'une prise en charge médico-chirurgicale plus agressive, plus efficace, associant une cytoréduction tumorale chirurgicale avec une chimiothérapie per ou péri-opératoire chauffée à 42-43°C : c'est le principe de la CHIP (Chimiothérapie Hyperthermie Intra-Péritonéale) [3-6].

Selon le rapport de l'AFC de 2008 sur les CHIP pour CP non-ovariennes, la médiane de survie après CHIP pour CP d'origine colorectale était de 30 mois. La survie à 3 ans était de 41% et de 26% à 5 ans [10].

Un seul essai randomisé a démontré un bénéfice oncologique dans la CHIP pour CCR. Cet essai, publié par Verwaal [18] en 2003 montre un gain de survie médiane de près de 10 mois, passant de 12,6 mois en cas d'une chimiothérapie systémique à 22,3 mois en cas de CHIP. La survie à 3 ans était de 41% et de 26% à 5 ans [10].

Elias rapporte quant à lui une survie à 2 ans qui passe de 65% à 81% et de 13% à 51% à 5 ans entre respectivement, le groupe ayant reçu une chimiothérapie par voie systémique et celui ayant reçu traitement systémique et CHIP [19]. La CHIP augmente donc la médiane de survie des patients ainsi que la survie à 2, 3 et 5 ans. La survie à long terme (8 ans) est également augmentée en cas de CHIP pour CP de CCR [20].

La CHIP représente actuellement une recommandation de grade B pour les CP d'origine colorectale [7].

La CHIP, toutes indications confondues, entraîne une morbidité proche de 30% et une mortalité de 3 à 4% en fonction de l'expérience des opérateurs et des centres [8-10].

Les CP des tumeurs colorectales représentent la première indication de CHIP pour tumeurs digestives ou primitives du péritoine [10].

Objectif

De nombreux facteurs pronostiques ont été étudiés dans les CP colorectales. Toutefois, les études sont souvent hétérogènes, avec de faibles effectifs et les données cytogénétiques rarement incluses.

L'objectif de cette étude est d'identifier, à partir d'une base de données prospective, l'impact pronostique de paramètres cliniques, histologiques et cytogénétiques pour les CP d'origine colorectale.

Matériel et méthodes

Le recueil des données a été réalisé de façon prospective entre décembre 1999 et mars 2012. Il s'agit d'une étude monocentrique, tous les patients ayant été opérés au sein du service de chirurgie générale et cancérologie digestive du CHU de Nice. Les données cytogénétiques ont été recueillies à postériori.

Nous avons recueilli les données concernant tous les patients pris en charge dans notre service pour cytoréduction et CHIP pour carcinose péritonéale secondaire à un cancer colorectal.

Critères d'inclusion

Tous les cancers primitifs ont été confirmés par une biopsie.

Une évaluation pré-opératoire incluant une tomomodensitométrie (TDM) thoracique, abdominale et pelvienne avec des produits de contraste oraux et/ou intraveineux a été réalisée pour l'ensemble des patients. A partir de 2004, la tomographie par émission de positons a été ajoutée au bilan d'extension de la maladie.

Une évaluation anesthésique pré-opératoire a été effectuée pour tous les patients ; cette évaluation comprenait systématiquement une échocardiographie et des épreuves fonctionnelles respiratoires.

Les patients ont ensuite été sélectionnés en préopératoire selon les critères suivants : (1) âge inférieur à 65 ans et un bon état général (Organisation Mondiale de la Santé (OMS) avec *Performance Status* ≤ 3) ; (2) CP d'un adénocarcinome colorectal, non-appendiculaire ; (3) aucune diffusion métastatique extra-abdominale ; (4) absence de maladie multiple ou diffuse, et de volumineuses tumeurs péritonéales sur le scanner ; (5) absence d'obstruction intestinale ; (6) absence d'obstruction biliaire ou urétérale ; (7) absence d'envahissement massif abdominal à l'examen clinique.

Critère de non-inclusion

Les adénocarcinomes appendiculaires ont été exclus de notre étude.

Un PCI supérieur à 30 ou des lésions jugées non résécables au cours de l'exploration, représentaient des critères d'exclusion.

Procédure chirurgicale

En cas de suspicion d'envahissement majeur et/ou jugé non-résécable, une cœlioscopie était préalablement réalisée.

Sinon, l'intervention était réalisée par laparotomie médiane afin d'évaluer la charge tumorale et d'avoir accès à l'ensemble de la cavité péritonéale en vue de la réalisation de la cytoréduction. Dans notre centre nous réalisons la procédure selon la technique de CHIP à « ventre ouvert » ou technique dite « du Colisée » [105].

Protocole de CHIP

La Mitomycine C était utilisée à la dose de 10mg/m² de surface corporelle pour les femmes et 12,5 mg/m² pour les hommes, associée à un solution de 2l/m² de surface corporelle. Il s'agit du « protocole de Sugarbaker » [58].

La durée de la procédure était de 60 minutes à 42°C.

Recueil des données

Pour chaque patient, les données suivantes ont été recueillies prospectivement :

- données démographiques : âge, sexe
- données morphologiques et cliniques : poids, taille, indice de masse corporelle, classification ASA, *performance status*
- histologie de la tumeur primitive et des éventuelles récidives, lorsqu'elle était disponible
- histoire de la maladie : circonstances de découverte, séquence du traitement, période sans récidive, délai avant réalisation de la CHIP
- les traitements adjuvants ou néo-adjuvants reçus par le patient : molécule, nombre de cycles
- nombre et types de chirurgie(s) antérieure(s)
- informations sur la procédure chirurgicale : durée, volume et température du bain de chimiothérapie, molécule (et dose en mg/m²) de chimiothérapie utilisée, nombre de régions atteintes, charge tumorale (PCI), aspect de miliaire, nombre de résections digestives et d'anastomoses, résection veineuse et/ou artérielle, nombre de péritonectomie(s), qualité de la cytoréduction (CCS).
- nombre de produits sanguins labiles transfusés
- durée totale d'hospitalisation et durée dans chaque type d'unité (soins intensifs, hospitalisation traditionnelle)
- complications éventuelles, répertoriées par type et selon la classification de Clavien-Dindo [192]
- la survie globale et la survie sans récidive

Un aspect en miliaire était défini comme la présence de plus de 10 nodules de carcinose péritonéale, confluents, dans au moins une région du PCI.

Pour chaque prélèvement, les critères histologiques suivants étaient recherchés :

- la présence de cellules tumorales
- degré de différenciation (selon la classification TNM [193])
- l'envahissement d'adénopathies dans le curage de la pièce et l'envahissement d'adénopathies dans le curage d'autres régions
- la présence d'embolies vasculaires, d'engainements péri-nerveux et/ou de cellules en bague à chaton
- la présence d'une composante mucineuse
- l'existence d'une nécrose tumorale de plus de 1cm³
- l'expression ou l'absence d'expression de p53
- le génotype de *KRAS* et *BRAF*
- l'existence d'une stabilité ou d'une instabilité microsatellitaire.

Méthodes histologiques

Après cytoréduction, les prélèvements étaient fixés au bloc opératoire dans du formol (solution commerciale de formaldéhyde 30°). Le transfert au laboratoire d'anatomie pathologique était réalisé dans la journée.

A réception du matériel, la première étape consistait à réaliser une macroscopie avec repérage des formations tumorales et leur mise en cassette.

Les cassettes étaient ensuite préparées à l'aide d'un automate avec des bains successifs de :

- formaldéhyde,
- déshydratation par des bains de solutions d'alcool de concentration croissante (70 à 90°),
- imprégnation par du Xylène,
- fixation dans de la paraffine.

Ensuite les lames étaient préparées au microtome afin d'en permettre un examen direct et les immunomarquages nécessaires. Dans le cadre d'une étude pour *KRAS* et *BRAF*, trois lames de 20µm d'épaisseur étaient réalisées. Pour les études d'immunomarquage, on réalisait 3 lames de 5µm d'épaisseur.

En vue de l'étude des statuts *KRAS* et *BRAF*, on sélectionnait à partir de copeaux de paraffine des zones tumorales comprenant plus de 80% de cellules tumorales, d'où la nécessité d'orienter les lames.

Les lames étaient ensuite « séchées » dans un incubateur à 37°C pendant la nuit, puis « démasquées » pendant 20 minutes à 97°C : c'est la phase de restauration antigénique (*High Epitope Retrieval Restoration*). La température était ensuite redescendue à 20°C.

Après préparation des réactifs nécessaires, les lames étaient installées dans un automate permettant l'immunohistochimie :

- saturation en peroxydase avec de l'eau oxygénée H₂O₂ pendant 5 minutes (*peroxydase blocking*),
- fixation d'un anticorps primaire (10 à 30 minutes),
- fixation d'un anticorps secondaire ou d'un anticorps intermédiaire en cas de technique dite en « sandwich »,
- utilisation d'un révélateur, spécifique de l'anticorps secondaire (ici, le DAB),
- coloration finale à l'hématoxine.

Les marqueurs utilisés en immunohistochimie étaient les suivants :

- p53 : DAKO© Monoclonal Mouse Anti-Human p53 Protein Clone DO-7 Code IR616
- MSH1 : DAKO© FLEX Monoclonal Mouse Anti-Human MutL Protein Homolog 1 Clone ES05 Code IR079
- MSH2 : Invitrogen © anti-MSH2, clone FE11, référence 18-2343
- MSH6 (aa. 225-333) : BD Transduction Laboratories™, Anticorps murin IgG1 anti-MSH6, numéro: 610918, clone: 44/MSH6
- PMS2 : Zytomed Systems ©, anticorps IgG1 kappa, clone A16-4, référence MSK064-05

Méthodes cytogénétiques

Des échantillons tumoraux étaient sélectionnés avec un minimum de 80% de cellules tumorales dans le prélèvement. Ensuite, des copaux de ces blocs de paraffine étaient découpés en 4 coupes de 20µm d'épaisseur.

La première étape était le déparaffinage :

- deux bains dans 1ml de Xylène, durant 5 minutes de centrifugation,
- déshydratation par 2 bains d'alcool pur,
- utilisation d'un kit commercial pour l'extraction de l'ADN : QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Allemagne).

Les échantillons étaient ensuite placés dans une étuve pendant 48 heures.

- Recherche du statut mutationnel de *KRAS* (codons 12 et 13 de l'exon 2)

L'objectif de cette technique de PCR est la détection par discrimination allélique TaqMan® de 7 mutations des codons 12 et 13 de l'exon 2 du gène *KRAS* : c34G>A, c34G>C, c34G>T, c35G>A, c35G>C, c35G>T et c38G>A.

On effectuait une dilution de l'échantillon en vue de l'obtention d'une concentration de 2,5ng/µl, puis on préparait un mélange contenant l'échantillon à tester et les sondes alléliques TaqMan (AB – *Applied Biosystems*) et on déposait 4µl du mélange dans chaque puit. Pour chaque allèle testé, on déposait dans un puits supplémentaire un allèle muté afin de pouvoir étalonner la fluorescence de chaque allèle testé par l'automate de Q-PCR (*Q-PCR Applied Biosystems 7500 Fast*®). La technique de PCR se déroulait ensuite pendant 67 minutes :

- une minute à 60°C
- quinze minutes à 95°C
- quarante cycles alternant 15 secondes à 95°C et 1 minute à 60°C
- une minute à 60°C.

La lecture des résultats se fait à partir de la fluorescence émise par chaque puits et en fonction du moment d'émission de cette fluorescence au cours du processus de Q-PCR ; les résultats de chaque essai étaient comparés à un allèle dont le statut mutationnel était connu.

- Recherche du statut mutationnel *BRAF*

L'extraction de l'ADN était réalisée à partir de 4 coupes de 20 µm d'épaisseur chacune prélevées sur les blocs de paraffine par l'utilisation du système QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Allemagne). La méthode utilisée dans un premier temps sera le pyroséquençage avec le procédé Pyromark Design Assay SW (Qiagen) et le système Q24 Pyromark (Qiagen) qui permet de détecter les mutations : c. 121A > G ; p.T41A (cosmic id : 5664) / c. 133T > C ; p.S45P (cosmic id : 5663) / c. 134C > T ; p.S45F (cosmic id : 5667).

Les amorces des séquences de l'exon 3 du gène *CTNNB1* sont les suivantes : β-caténine-F-pyro (5'-CAACAGTCTTACCTGGACTCTGG-3') et β-caténine-R-pyro (5'-CAGGATTGCCTTTACCACTCA-3'; 5'biotinillée). La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) était réalisée en respectant les conditions suivantes : 10 min à 95°C pour la dénaturation initiale, suivie par 35 cycles de 30 sec à 94°C, de 30 sec à 50°C, de 30 sec à 72°C et par une extension finale à 72°C pendant 10 min. L'amorce β-caténine-S (5'-CCATTCTGGTGCCACT-3') est conçue en utilisant le Pyromark Design Assay SW (Qiagen). Dans un deuxième temps, en cas d'absence de mutation par pyroséquençage, la détection était complétée par la méthode de

séquençage direct qui permet de détecter des rares délétions non accessibles par pyroséquençage. L'amplification de l'ADN était réalisée par PCR avec les amorces β -caténine-1F (5'-TCCAATCTACTAATGCTAATACTGTTTCGTA-3') et β -caténine-1R (5'-AGGTATCCACATCCT CCT CCTCAG-3').

La PCR était réalisée en respectant les conditions suivantes : 10 min à 95°C pour la dénaturation initiale, 35 cycles de 30 sec (secondes) à 94°C, de 30 sec à 51°C, de 30 sec à 72°C and par une extension finale à 72°C pendant 10 min (minutes).

Les produits d'amplification par PCR étaient soumis à une migration électrophorétique dans un gel agarose à 2% (w/v), visualisés sous rayons ultra-violets avec coloration au bromure d'éthidium et recueillis après traitement par le système High Pure PCR Product Purification Kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Allemagne).

Le séquençage direct était réalisé en utilisant l'amorce β -caténine-1F avec le kit Big Dye Terminator v1.1 Cycle sequencing (Applied Biosystems, Foster City, California) et le séquenceur ABI Prism 3100 Genetic Analyser (Applied Biosystems) (Plate-forme de l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS, Sophia-Antipolis).

- Recherche du statut mutationnel du système MMR

En cas d'absence en immunohistochimie d'un ou de plusieurs immunomarquage(s) de MSH1, MSH2, MSH6 ou PMS2, ou en cas de mutation du statut *KRAS* ou *BRAF*, l'étude cytogénétique du système MMR était réalisée par technique de pyroséquençage.

L'ADN préalablement extrait subissait les 2 étapes suivantes :

- amplification multiplex des ADN à l'aide de primers fluorescents
- séparation des produits de PCR marqués par électrophorèse capillaire.

Les microsatellites étudiés étaient :

- NR27, NR21, NR24, BAT25 et BAT26 marqué par un fluorochrome bleu D4 (taille 180 bp)

Ces 5 microsatellites monomorphes et mononucléotidiques correspondent au panel de Bethesda II et permettent de s'affranchir du tissu sain.

Deux PCR multiplex étaient réalisées : une avec les fluorochromes bleu D4, 1 avec les fluorochromes vert D3

Pour chaque PCR un mélange était réalisé, dans la glace, dans un tube Eppendorf stérile à partir des réactifs QIAGEN - Type-It Microsatellite PCR kit (QIAGEN #206243). Puis la PCR était réalisée suivant le programme sur thermocycleur avec plusieurs cycles d'hyperthermie (entre 60 et 95°C).

La séparation sur séquenceur BECKMAN CEQ8000 était ensuite réalisée avec étude de chaque chromatogramme séparément. Les réactifs utilisés étaient les suivants :

- jeu de 8 capillaires (#608087)
- seringue de gel (#608010)
- Separation buffer (#608012)
- DNA Size standard kit-400 (#608395)
- CEQ SAMPLE LOADING SOLUTION (#608082)
- GenomeLab SNPStart Primer Extension Kit(#A23201)

Analyse statistique

Le recueil de données a été effectué avec le logiciel Microsoft Access 2010© (Microsoft Office®, USA). L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel libre de droits « R © » version 3.0.1 (*The R Foundation for Statistical Computing*®, Austria) [194].

L'analyse univariée a été réalisée par des tests de χ^2 et de log-rank. La réalisation des courbes de survie globale a été effectuée selon Kaplan-Meier. Les paramètres ayant plus de 4 variables n'ont pas été sélectionnés pour la construction de courbes de Kaplan-Meier.

L'analyse multivariée de la survie globale a été réalisée pour les paramètres dont la valeur de p était inférieure à 0,1.

Le critère d'information d'Akaike (AIC – *Akaike Information Criterion*) rétrograde était appliqué afin d'augmenter la vraisemblance du modèle multivarié. Les variables ayant l'AIC le plus faible étaient ensuite analysées par un modèle en régression de Cox.

Résultats

Données démographiques et cliniques

Au total 78 patients, soit 91 procédures, ont été inclus dans notre étude. Il s'agissait de 45 femmes et 33 hommes, avec 95% de cancers coliques et 5% de cancers du rectum. L'âge moyen au moment de l'intervention était de 57,2 ans [20 – 78] et l'indice de masse corporelle moyen de 24,5 kg/m² [17 – 41].

Pour 83,5% des procédures, une chimiothérapie systémique avait déjà été administrée. La durée moyenne de séjour était de 15,6 jours [6 – 57] et le PCI moyen de 9,2 [0 – 30].

Sept patients ont été traités dans notre centre par EPIC et 5-FU entre 2002 et 2007 pour une CP d'origine colorectale, avec résection incomplète classée CCs 1 ou 2. Ces 7 patients n'ont pas été inclus dans notre analyse, afin d'obtenir un groupe homogène pour son traitement.

Une réponse histologique pré-opératoire était obtenue par chimiothérapie systémique pour 8,8% des patients (PCI = 0), avec réalisation de principe de la CHIP pour une carcinose constatée au préalable.

Il n'y a pas eu de décès péri-opératoire. La morbidité grade III et IV de la classification de Clavien-Dindo [192] était de 13%. Une seule reprise chirurgicale a été nécessaire, pour hémopéritoine. Les données cliniques et péri-opératoires de la cohorte sont résumées dans le tableau 1.

Variable clinique	Médiane
Organe	
Colon	86 (95%)
Rectum	5 (5%)
Sexe	
Homme	33 (42%)
Femme	45 (58%)
Age (années)	57,2 [20 – 78]
IMC (kg/m²)	24,5 [17 – 41]
ASA	
1	17 (20%)
2	60 (70%)
3	9 (10%)
4	0 (0%)
Performance status	
0	22 (24%)
1	57 (63%)
2	6 (7%)
3	6 (7%)
Durée évolution maladie avant CHIP (mois)	20,5 [0 – 87]
Intervalle libre avant récurrence (mois)	18 [3 – 60]
Nombre de lignes de chimiothérapie antérieure	
0	16 (18%)
1	51 (56%)
2	19 (21%)
3	3 (3%)
4	2 (2%)
Nombre de CHIP par patient	
1	78 (86%)
2	10 (11%)
3	3 (3%)
PCI	9,2 [0 – 30]
Nombre de régions atteintes	4,8 [0 – 13]
Nombre de péritonectomies	3,1 [0 – 7]
Nombre d'organes réséqués	2,6 [0 – 7]
Aspect de miliaire	
Absent	77 (84%)
Présent	14 (16%)
CCS	
0	67 (74%)
1	22 (24%)
2	2 (2%)
Anastomoses	
0	29 (33%)
1	28 (31%)
2	19 (21%)
3	9 (10%)
4	3 (3%)
5	1 (1%)
Durée opératoire (min)	414 [210 – 780]
Morbidité Clavien-Dindo III-IV	12 (13%)
Mortalité péri-opératoire	0 (0%)
Durée d'hospitalisation totale (j)	15,6 [6 – 57]
Transfusion érythrocytaire	0,5 [0 – 7]

Tableau 1 : description des paramètres cliniques et péri-opératoires

Données histologiques et cytogénétiques

Les données descriptives histologiques et cytogénétiques de notre étude sont rapportées dans le tableau 2.

Le degré de différenciation histologique n'a pas pu être apprécié rétrospectivement pour 39 procédures. Douze échantillons étaient bien différenciés, 34 l'étaient moyennement et 6 étaient peu différenciés.

Une expression de p53 était retrouvée pour 42% des procédures.

Les statuts mutationnels de *KRAS*, *BRAF* et MMR n'ont pas pu être déterminés pour respectivement 16, 15 et 14 patients, à cause d'une quantité insuffisante de matériel tumoral ou d'un problème technique. Le statut *KRAS* était muté pour 36% des patients ; *BRAF* présentait un génotype muté chez 11% des patients. Quant au MMR, il y avait une instabilité microsatellitaire (MSI) pour 28% des statuts MMR disponibles.

Neuf mutations différentes de *KRAS* ont été retrouvées : c.34G>A p.G122 (1, 1%), c.34G>A p.G12S (1, 1%), c.34G>C p.G12R (3, 3%), c.35G>A p.G12D (13, 14%), c.35G>C p.G12A (1, 1%), c.35G>T p.G12V (4, 4%), c.35G>T p.G12V (1, 1%) c.35G>A p.G12D (1, 1%) et c.38G>A p.G13D (5, 5%). Trois cas de mosaïque avec plusieurs mutations présentes ont également été identifiés.

Une seule mutation de *BRAF* était retrouvée : c.1799T>A p.V600E.

Pour les patients ayant été traités par plusieurs CHIP, le statut de p53, *KRAS*, *BRAF* et MMR n'a pas été modifié entre chaque procédure.

Variable non-clinique	Médiane
Degré de différenciation	
Non précisé	38 (43%)
Bien différencié	12 (14%)
Moyennement différencié	33 (38%)
Peu différencié	5 (6%)
Adénopathies du curage	
Envahie	20,9%
Non envahie	79,1%
Adénopathie à distance	
Envahie	7,7%
Non envahie	92,3%
Réponse histologique complète	8 (9%)
Nombre de prélèvements reçus	8,6 [1 – 26]
Aspect de miliaire	14 (15%)
Emboles vasculaires	
Absents	69 (75%)
Présents	22 (25%)
Engainements péri-nerveux	
Absents	72 (79%)
Présents	19 (21%)
Cellules en bagues à chaton	
Absentes	86 (95%)
Présentes	5 (5%)
Composante mucineuse	
Absente	54 (59%)
Présente	37 (41%)
Nécrose tumorale	
Absente	68 (75%)
Présente	23 (25%)
P53	
Non-exprimé	53 (58%)
Exprimé	38 (42%)
KRAS	
Non disponible	16 (18%)
Sauvage	40 (46%)
Muté	31 (36%)
BRAF	
Non disponible	15 (18%)
Sauvage	61 (72%)
Muté	9 (11%)
MMR	
Non disponible	14 (16%)
Stable (MSS)	54 (61%)
Instable (MSI)	21 (24%)

Tableau 2 : données descriptives histologiques et cytogénétiques.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les données cliniques ou histologiques et les groupes *KRAS* sauvage/*KRAS* muté et *BRAF* sauvage/*BRAF* muté. Il existe une association statistiquement significative entre la composante mucineuse des prélèvements et le statut de *KRAS*, *BRAF* et MMR. Il existe également une association entre le MMR et le degré de différenciation ainsi que la présence d'embolies vasculaires. On retrouve une tendance, non significative, entre la composante mucineuse et l'expression de p53 ($p=0,08$), ainsi qu'entre la présence d'engainements péri-nerveux et le MMR ($p=0,08$). Ces données sont rapportées dans le tableau 3.

	p53	KRAS	BRAF	MMR
Degré de différenciation	NS	NS	NS	$p<0,001$
Miliaire	NS	NS	NS	NS
Emboles vasculaires	NS	NS	NS	$p=0,03$
Engainements péri-nerveux	NS	NS	NS	NS
Composante mucineuse	NS	$p<0,001$	$p=0,003$	$p=0,01$
Bague à chaton	NS	NS	NS	NS
Nécrose tumorale	NS	NS	NS	NS

Tableau 3 : corrélation entre les paramètres histologiques et cytogénétiques.

Etude de la survie

Analyse univariée

La médiane de survie était de 39,7 mois (2,2 – 148,4). En juillet 2013, 49 patients étaient décédés (54%), 22 patients vivaient avec une récurrence (24%), et 20 patients vivaient sans récurrence (22%). Les résultats des analyses univariées des paramètres cliniques et per-opératoires sont représentés dans le tableau 4.

La localisation primitive, colique ou rectale, n'avait pas d'impact sur la survie globale et sans récurrence, ainsi que le sexe des patients, leur âge, leur score ASA ou leur *performance status*.

Le nombre d'anastomoses avait un impact statistiquement significatif sur la survie globale ($\chi^2=14,6$ et $p=0,01$). L'indice de masse corporelle (IMC) qualitatif (par catégories) est à la limite de la significativité avec $p=0,06$ mais en cas d'analyse univariée sur l'IMC quantitatif (numérique), la significativité progresse avec $p=0,003$. La présence d'une métastase hépatique ne modifie pas la survie globale et sans récurrence.

Les résultats des analyses univariées des paramètres cliniques, histologiques et cytogénétiques sont présentés dans le tableau 5.

Un seul facteur histologique prenant en compte la notion d'« agressivité histologique » de la tumeur était statistiquement associé à une diminution de la survie : la présence de bague à chaton avec $p<0,001$. La présence d'embolies vasculaires, d'engainements péri-nerveux, d'une composante colloïde ou mucineuse, la nécrose tumorale présentaient tous un $p>0,05$.

Les courbes de survie des paramètres présentant inclus dans l'analyse multivariée (valeur de $p\leq 0,1$) sont présentées dans les figures 8 et 9.

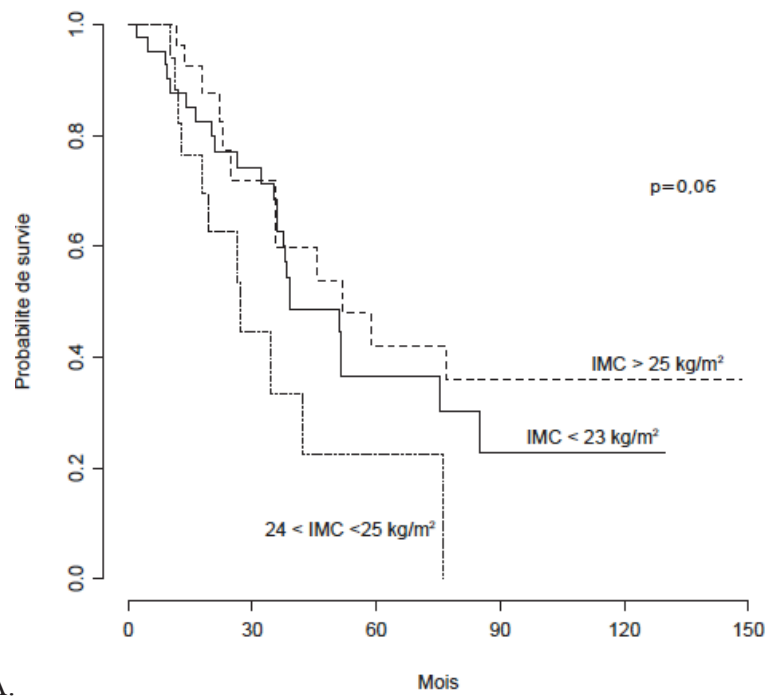
Variable étudiée	Nombre de patients	Médiane de survie globale (mois)	Analyse univariée	Médiane de survie sans récurrence (mois)	Analyse univariée
Organe			p=0,81		p=0,47
Colon	86	39,2 [35,1 – 55,5]		13,9 [10,8 – 18,3]	
Rectum	5	NA		17,5 [1,1 – NA]	
Sexe			p=0,86		p=0,35
Homme	37	42,2 [26,6 – 75,4]		13,9 [9,2 – 17,5]	
Femme	54	37,7 [34,5 – 51,3]		12 [7,9 – 21,4]	
Age			p=0,78		p=0,7
<40 ans	11	42,5 [9,3 – NA]		18,5 [2,1 – NA]	
40-60 ans	43	38,4 [25 – 51,9]		14,1 [8,5 – 17,5]	
60-80 ans	37	36,1 [26,3 – 77]		12,2 [8,9 – 21,5]	
IMC (kg/m²)			p=0,06		p=0,09
17-23	42	50,9 [35,1 – 85]		17,1 [10,4 – 32,7]	
24-25	19	27 [12,6 – 42,2]		10,8 [8,1 – 12,7]	
26-41	28	51,9 [22,9 – NA]		12,4 [6,5 – 21,4]	
ASA			p=0,12		p=0,35
Non disponible	5	23,3 [9,33 – NA]		5,2 [2,1 – NA]	
1	17	51,5 [34,5 – NA]		18,3 [10,1 – 36,1]	
2	60	38,4 [27 – 51,9]		13,6 [10,4 – 17,1]	
3	9	17,9 [4,6 – NA]		4,6 [1,5 – 12,2]	
Performance status			p=0,59		p=0,76
0	22	45,8 [34,5 – 75,4]		17,5 [9,4 – 32,3]	
1	57	39,2 [32,1 – 76]		13,9 [10,5 – 21,4]	
2	6	20,5 [11,27 – NA]		2,7 [1,3 – NA]	
3	6	NA [4,6 – NA]		9,2 [2,6 – NA]	
Nombre de CHIP par patient			p=0,07		p=0,23
1	78	42,2 [27 – 51,9]		12,4 [10,4 – 17,1]	
2	10	36,1 [26,3 – 39,2]		26,9 [11,6 – NA]	
3	3	NA		NA	
Durée d'évolution de la maladie avant CHIP			p=0,21		p=0,71
<10 mois	32	45,8 [27 – NA]		13,9 [10,1 – 32,7]	
11-24 mois	32	32,2 [17,9 – 58,7]		15,3 [8,9 – 28,9]	
>25 mois	24	42,2 [13,5 – NA]		11,1 [5,7 – 16,8]	
Intervalle libre avant récurrence			p=0,66		p=0,3
<10 mois	44	45,8 [35,7 – 85]		14,1 [10,4 – 25]	
>10 mois	26	51,5 [17,9 – NA]		16,4 [7,5 – 21,5]	
Nombre de lignes de chimiothérapie antérieure			p=0,01		p=0,01
0	16	19,5 [6,2 – 40,6]		19,5 [6,2 – 40,6]	
1	51	16,8 [10,5 – 25]		16,8 [10,5 – 25]	
2	19	11,1 [4,17 – 17,1]		11,1 [4,2 – 17,1]	
3	3	11,6 [4,6 – NA]		11,6 [4,6 – NA]	
4	2	5,4 [3,2 – NA]		5,4 [3,2 – NA]	
PCI			p<0,001		p<0,001
<5	33	85 [39,2 – NA]		25 [16,8 – NA]	
5-10	24	45,8 [26,3 – 75,4]		12,7 [6,4 – 37,3]	
10-15	18	32,2 [16,4 – 42,2]		7,5 [4,2 – 14,1]	
15-40	16	25 [11,5 – 37,9]		8 [2,6 – 10,5]	
Nombre de régions atteintes			p<0,001		p<0,001
<3	38	85 [39,2 – NA]		32,3 [17,5 – NA]	
3-5	18	39,2 [17,9 – 51,3]		17,1 [7,5 – 24,9]	
6-8	23	26,3 [16,4 – 36,1]		10,5 [6,2 – 13,6]	
>8	12	25 [4,6 – 37,9]		6,9 [1,1 – 10,4]	
Nombre de péritonectomies			p=0,63		p=0,09
<3	53	45,8 [27 – 76]		13,9 [10,1 – 21,5]	
3-5	29	38,4 [22,9 – 85]		17,1 [9,4 – 36,1]	
6-8	9	38,6 [25 – NA]		11,6 [0,4 – 16,8]	
Nombre d'organes réséqués			p=0,34		p=0,52
<3	59	42,2 [35,7 – 75,4]		16,4 [11,6 – 21,4]	
3-5	31	36,1 [22 – 51,5]		12,3 [7,5 – 24,9]	
6-8	1	NA		10,5 [NA – NA]	

Aspect de miliaire			p=0,78		p=0,03
Absent	77	39,2 [35,1 – 51,9]		16,8 [12,2 – 21,4]	
Présent	14	37,7 [11,3 – NA]		8,8 [5,1 – 12,4]	
CCS			p=0,06		p=0,001
0	67	51,3 [35,7 – 75,4]		16,4 [11,1 – 21,4]	
1	22	32,2 [17,7 – 42,2]		9 [4,2 – 16,8]	
2	2	20,1 [2,2 – NA]		3,5 [1,1 – NA]	
Anastomoses			p=0,01		p=0,08
0	29	50,9 [26,3 – 58,7]		13,6 [10,1 – 21,4]	
1	28	42,2 [34,5 – 85]		14,1 [7,9 – 40,6]	
2	19	20,8 [11,5 – 36,1]		8,9 [4,2 – 16,4]	
3	9	76 [9,9 – NA]		12,3 [7,4 – 37,2]	
4	3	NA		NA	
5	1	NA		NA	
Métastase hépatique			p=0,59		p=0,2
Absence	81	38,4 [35,1 – 51,9]		16,4 [12 – 21,4]	
Présence	10	45,8 [2,2 – NA]		8,9 [1,5 – 51,5]	
Glissonectomie			p=0,04		p<0,001
Non-réalisée	80	42,2 [35,7 – 75,4]		16,8 [12,3 – 21,5]	
Réalisée	11	25 [17,9 – 39,2]		9,2 [0,4 – 11,1]	
Segmentectomie hépatique			p=0,65		p=0,05
Non-réalisée	81	38,4 [35,1 – 58,7]		16,4 [12 – 21,4]	
Réalisée	10	45,8 [20,8 – 51,9]		9,5 [0,4 – 16,4]	
Ovariectomie bilatérale			p=0,93		p=0,61
Non-réalisée	82	38,4 [35,1 – 51,9]		13,9 [10,8 – 17,5]	
Réalisée	9	51,3 [14 – NA]		12,3 [2,5 – NA]	
Appendicectomie			p=0,34		p=0,83
Non-réalisée	76	36,1 [27 – 51,5]		12,7 [10,5 – 17,1]	
Réalisée	15	51,3 [39,2 – NA]		17,5 [8,1 – 25]	
Exérèse ligament rond hépatique			p=0,77		p=0,99
Non-réalisée	30	37,7 [26,3 – 76]		12,7 [10,1 – 25]	
Réalisée	61	42,2 [32,2 – 58,7]		13,9 [10,5 – 17,5]	
Cholécystectomie			p=0,79		p=0,38
Non-réalisée	30	36,1 [20,2 – 85]		12,4 [7,9 – 28,9]	
Réalisée	61	42,2 [34,5 – 58,7]		16,4 [10,8 – 17,5]	
Petit Epiploon			p=0,51		p=0,79
Non-réalisée	43	36,1 [26,3 – 39,2]		13,9 [7,9 – 21,4]	
Réalisée	48	50,9 [35,1 – 76]		15 [10,1 – 28,9]	
Omentectomie			p=0,71		p=0,72
Non-réalisée	19	36,1 [26,3 – 51,3]		21,4 [7,5 – 28,9]	
Réalisée	72	39,2 [32,2 – 75,4]		13,6 [10,8 – 17,1]	
Durée opératoire (min)			p=0,13		p=0,31
210-320	22	85 [26,3 – NA]		12,3 [7,5 – NA]	
330-390	24	39,2 [32,2 – 75,4]		18,3 [10,4 – 36,1]	
395-525	22	51,9 [22 – NA]		9,8 [6,2 – 28,9]	
530-780	20	27 [16,4 – 42,2]		10,5 [4,2 – 16,4]	
Morbidité Clavien-Dindo III-IV			p=0,89		p=0,59
Absence	79	39,2 [35,1 – 51,9]		13,9 [11,6 – 17,5]	
Présence	12	38,4 [17,9 – NA]		13,1 [2,5 – 37,3]	
Durée moyenne de séjour hospitalier (j)			p=0,92		p=0,98
6-11	31	39,2 [26,3 – 51,9]		16,4 [9,4 – 21,5]	
12-15	31	42,2 [26,6 – NA]		12,4 [8,9 – 18,3]	
16-57	29	37,9 [22 – 76]		9 [4,2 – 36,1]	
Transfusion érythrocytaire			p=0,005		p=0,02
Non réalisée	71	50,9 [36,1 – 75,4]		16,4 [11,6 – 21,4]	
1 à 7 culot(s)	20	17 [8,97 – NA]		7,5 [0,4 – NA]	

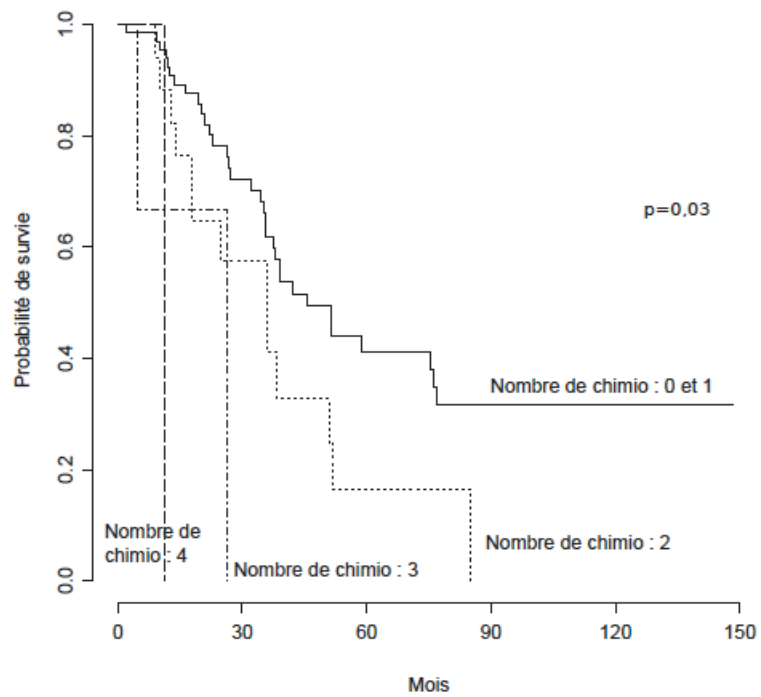
Tableau 4 : analyses univariées des paramètres cliniques et per-opératoires sur la médiane de survie et la survie sans récurrence. NA : non-disponible (*Not Available* – non disponible)

Variable étudiée	Nombre de patients	Médiane de survie globale (mois)	Analyse univariée	Médiane de survie sans récurrence (mois)	Analyse univariée
Degré de différenciation			p=0,56		p=0,07
Bien différencié	12	75,4 [20,8 – 77]		28,9 [7,5 – 61,3]	
Moyennement différencié	34	37,7 [25 – 51,3]		12 [6,5 – 17,1]	
Peu différencié	6	39,2 [9,9 – NA]		25 [6,4 – NA]	
Adénopathies du curage			p=0,12		p=0,95
Envahie	19	51,9 [35,1 – NA]		16,8 [7,5 – 25]	
Non envahie	72	36,1 [27 – 51,3]		16,4 [7,9 – 21,5]	
Adénopathie à distance			p=0,39		p=0,36
Envahie	7	37,7 [2,2 – 76]		16,8 [11,1 – 21,5]	
Non envahie	84	39,2 [35,1 – 51,9]		9 [3,4 – NA]	
Présence d’embolies vasculaires			p=0,28		p=0,59
Absent	69	37,9 [32,2 – 51,5]		12,3 [10,4 – 17,1]	
Présent	22	50,9 [27 – NA]		19,5 [10,1 – 36,1]	
Présence d’engainements péri-nerveux			p=0,08		p=0,14
Absent	72	36,1 [26,6 – 42,2]		12,2 [9,4 – 16,8]	
Présent	19	76 [35,7 – NA]		21,5 [12,7 – 37,3]	
Présence de cellule en bagues à chaton			p<0,001		p=0,02
Absent	86	42,2 [35,7 – 58,7]		14,1 [11,6 – 18,3]	
Présent	5	12,1 [2,2 – NA]		4,9 [1,1 – NA]	
Composante mucineuse			p=0,42		p=0,56
Absent	54	39,2 [35,7 – 75,4]		13,9 [10,1 – 17,5]	
Présent	37	34,5 [19,3 – 58,7]		16,4 [9,4 – 28,9]	
Nécrose tumorale			p=0,27		p=0,73
Absent	68	37,9 [27 – 51,9]		12,7 [9,4 – 17,5]	
Présent	23	50,9 [25 – NA]		17,5 [11,1 – 28,9]	
P53			p=0,08		p=0,09
Non-exprimé	53	51,5 [37,9 – 85]		14,1 [9,4 – 25]	
Exprimé	38	35,7 [26,3 – 42,2]		13,3 [10,5 – 17,5]	
KRAS			p=0,07		p=0,03
Sauvage	40	35,7 [25 – 45,8]		12,2 [7,9 – 17,1]	
Muté	31	51,5 [27 – NA]		18,3 [12,3 – 51,5]	
BRAF			p=0,35		p=0,39
Sauvage	63	42,2 [35,1 – 58,7]		16,6 [10,8 – 25]	
Muté	9	32,2 [20,2 – 35,7]		11,6 [3,4 – 21,4]	
MMR			p=0,01		p=0,002
Stable (MSS)	54	35,7 [25 – 42,2]		12,7 [9,4 – 17,1]	
Instable (MSI)	21	85 [39,2 – NA]		25 [12,3 – NA]	

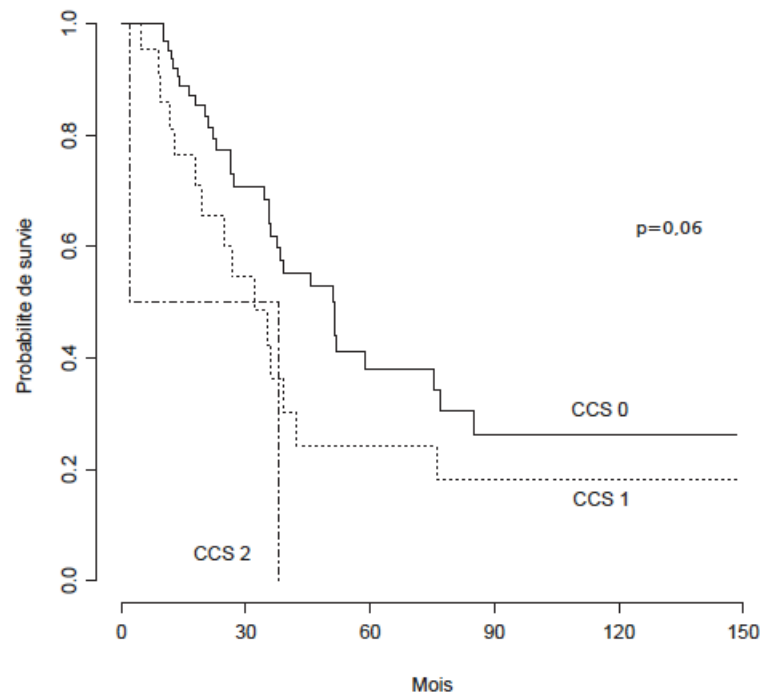
Tableau 5 : résultats des analyses univariées des paramètres histologiques et cytogénétiques



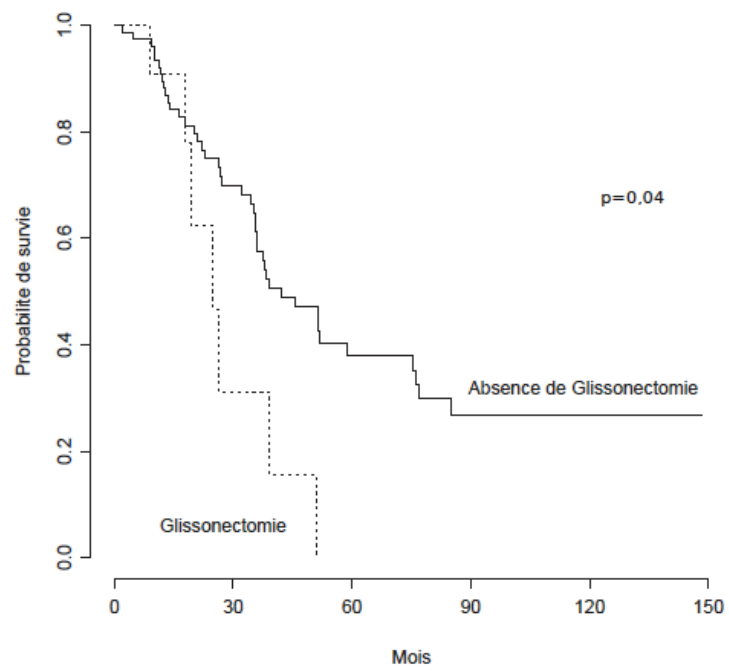
A.



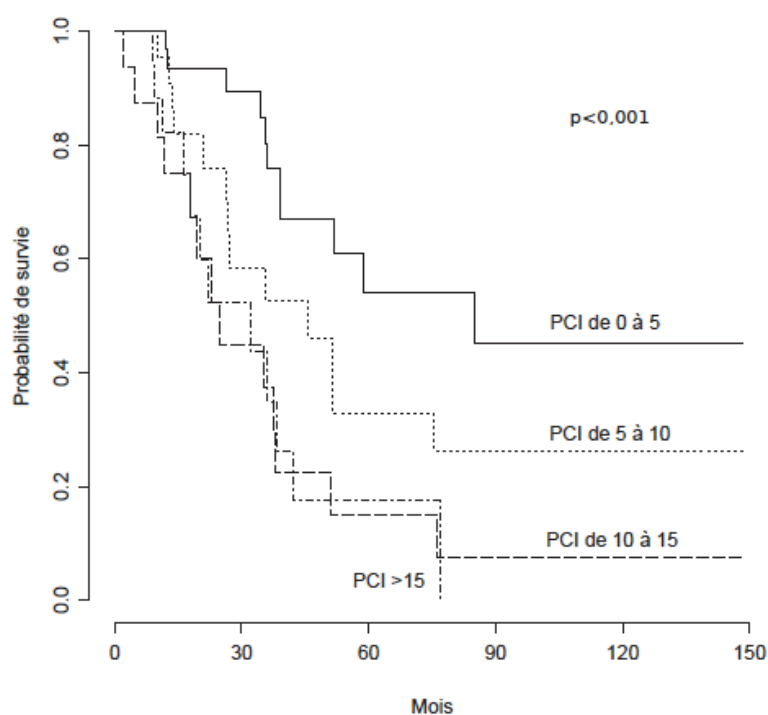
B.



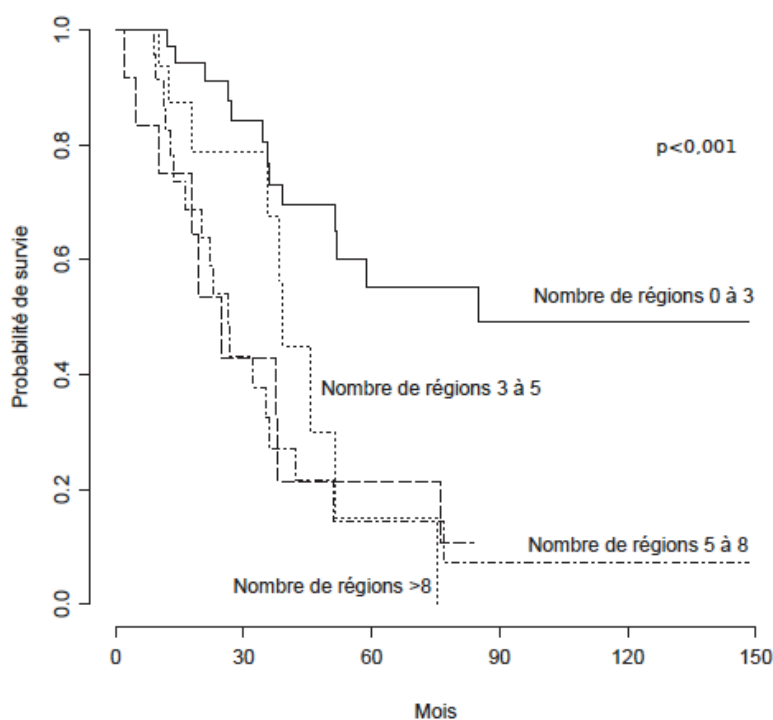
C.



D.

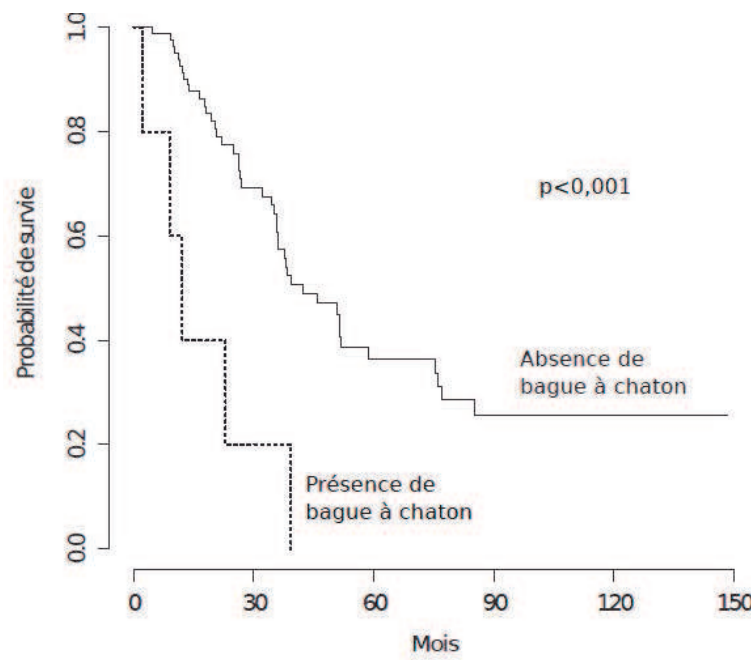


E.

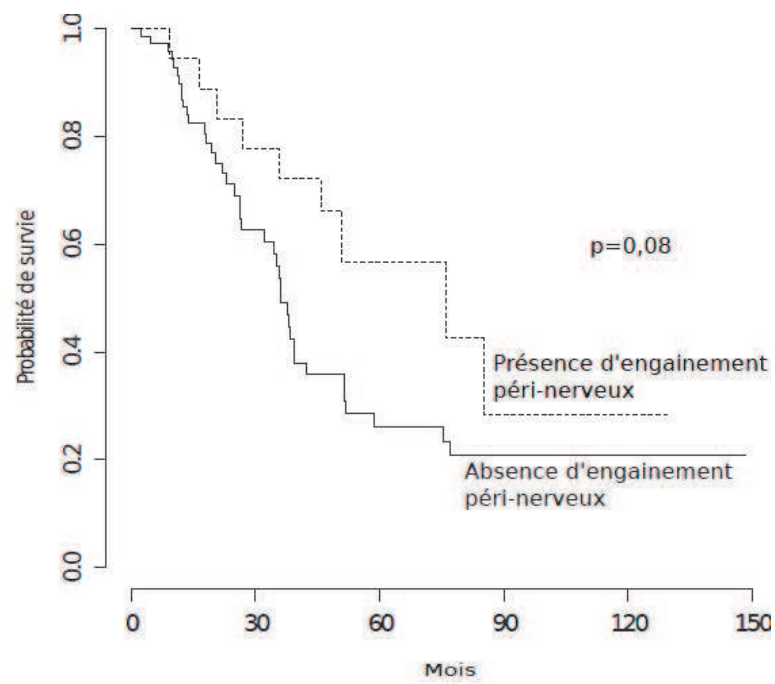


F.

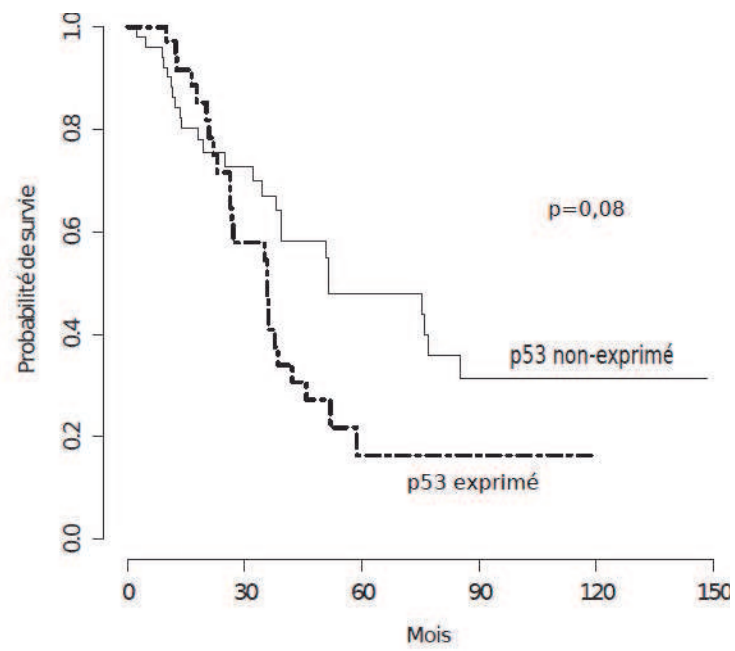
Figure 8 : courbes de Kaplan-Meier de la médiane de survie en fonction des paramètres cliniques inclus dans l'analyse multivariée ($p < 0,1$) : A. IMC (Indice de Masse Corporelle) ; B. Nombre de lignes de chimiothérapie antérieures à la CHIP ; C. CCS (*Completeness of Cancer Resection score*) ; D. Réalisation ou non d'une glissonectomie ; E. PCI par catégories : de 0 à 5, de 5 à 10, de 10 à 15 et supérieur à 15 ; F. Nombre de régions atteintes par la carcinose péritonéale par catégories : de 0 à 3, 3 à 5, de 5 à 8 et supérieur à 8 régions atteintes.



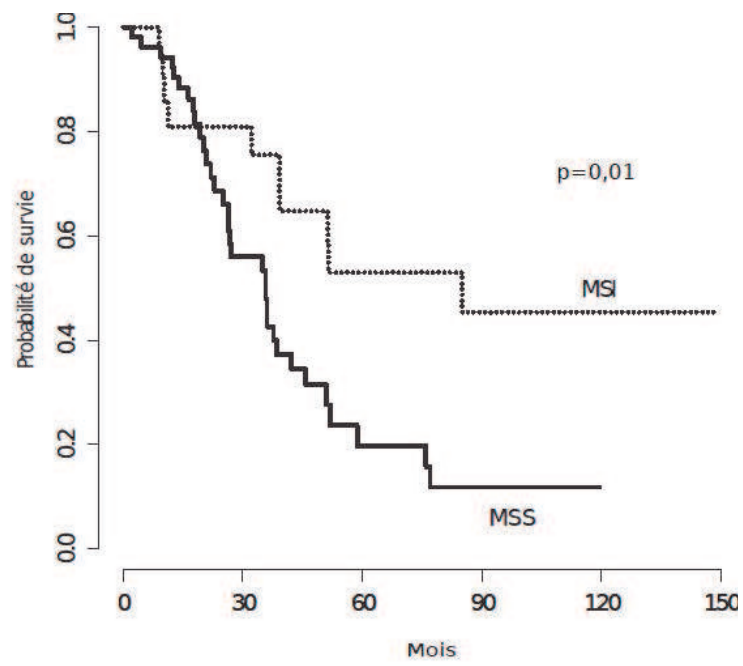
A.



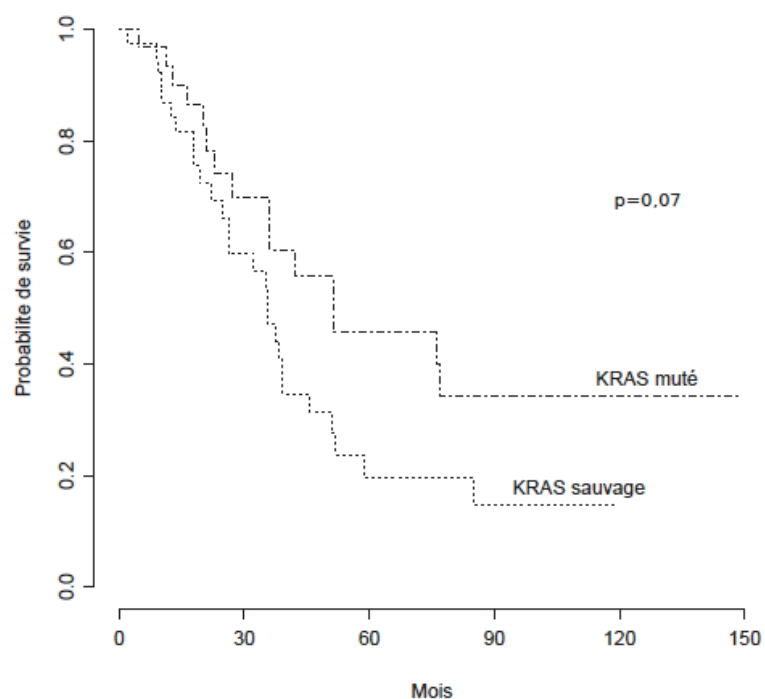
B.



C.



D.



E.

Figure 9 : courbes de Kaplan-Meier de la médiane de survie en fonction des paramètres histologiques et génétiques inclus dans l'analyse multivariée ($p < 0,1$) : A. présence ou absence de cellules indépendantes en bague à chaton ; B. présence ou absence d'engainements péri-nerveux ; C. expression ou non-expression de p53 ; D : statut du MMR (*MisMatch Repair*) avec MSI (*MicroSatellite Instability*) et MSS (*MicroSatellite Stability*) ; E. statut *KRAS*

Etude de la survie

Analyse multivariée

Les paramètres cliniques retenus étaient les suivants : le PCI, le CCS, l'IMC, le nombre de concentrés globulaires transfusés, le nombre d'anastomoses, le nombre de résection d'organes, le nombre de régions atteintes, le nombre de lignes de chimiothérapie systémique antérieures, le nombre de CHIP par patient et la réalisation d'une glissonectomie.

Les paramètres non-cliniques retenus étaient les suivants : la présence d'engainements péri-nerveux, la présence de cellules en bague à chaton, l'expression de p53, les statuts *KRAS* et MMR.

Nous avons choisi d'intégrer dans notre analyse multivariée les paramètres PCI et IMC comme variables quantitatives. Les patients dont les statuts *KRAS*, *BRAF* ou MMR n'étaient pas connus, ont été exclus de l'analyse multivariée : l'analyse multivariée portait ainsi sur 58 procédures.

Le critère d'information d'Akaike (AIC – *Akaike Information Criterion*) rétrograde était ensuite appliqué afin d'augmenter la vraisemblance du modèle. Les variables suivante, ayant l'AIC le plus faible, ont été analysées par un modèle en régression de Cox : expression de p53, présence de cellules en bague à chaton, présence d'engainements péri-nerveux, l'IMC et le PCI.

Les résultats des analyses multivariées sont représentés dans le tableau 6.

Paramètres retenus	Hazard Ratio	IC 95%	p value
IMC	0,86	[0,78 – 0,94]	p=0,001
PCI	1,15	[1,08 – 1,21]	p<0,001
p53	1,88	[0,88 – 4,02]	NS
Cellules en bague à chaton	4,88	[1,47 – 16,18]	p=0,001
Engainements péri-nerveux	0,33	[0,14 – 0,81]	p=0,01

Tableau 6 : analyse multivariée par modèle de Cox du risque de décès à partir des paramètres présentant une valeur de $p < 0,1$. Les paramètres testés par le critère d'information d'Akaike sont le PCI, le CCS, l'IMC, le nombre de concentrés globulaires transfusés, le nombre d'anastomoses, le nombre de résection d'organes, le nombre de régions atteintes, le nombre de lignes de chimiothérapie systémique antérieures, le nombre de CHIP par patient, la réalisation d'une glissonectomie, la présence d'engainements péri-nerveux, la présence de cellules en bague à chaton, l'expression de p53, les statuts *KRAS* et MMR.

PCI : *Peritoneal Carcinomatosis Index*. CCS : *Completeness of Cancer Resection score*. IMC : Indice de Masse Corporelle. MMR : *MisMatch Repair*

Discussion

L'IMC est un paramètre clinique pouvant modifier la morbi-mortalité post-opératoire en chirurgie colorectale : en cas d'IMC élevé, la morbi-mortalité augmente [195-197]. De même, un IMC élevé entraîne une diminution de la survie globale et sans récurrence [198-199]. Dans notre étude, l'IMC est un facteur qui modifie la survie globale et sans récurrence avec en analyse univariée une valeur de $p=0,003$. La médiane de survie diminue de moitié pour le groupe avec IMC de 24 et 25, par rapport aux IMC faibles ou élevés. En analyse multivariée, l'IMC présente un $HR=0,86$ indiquant une diminution de la mortalité en cas d'augmentation de l'IMC. C'est la première fois qu'une augmentation de l'IMC est décrite comme améliorant la survie oncologique des patients.

Un des principaux facteurs indépendants pronostiques sur la survie est la notion de charge tumorale, corrélée par le PCI. Notre étude met en évidence une forte augmentation du risque de décès en cas de PCI élevé avec un *hazard ratio* à 1,15 ($p<0,001$).

Elias et al [200] ont rapporté que les résultats oncologiques étaient significativement meilleurs lorsque le PCI était inférieur à 10. Selon Yan [28] les patients présentant un adénocarcinome colorectal avaient une meilleure espérance de vie si le PCI était inférieur ou égal à 13. Pour Sugarbaker la limite devrait être un PCI de 20 ; les carcinomes avec un PCI supérieur à 20 devraient être traités de façon palliative [27, 89]. Quenet [34], Cavaliere [9] et Van Sweringen [26] retiennent également comme facteur péjoratif un $PCI > 20$.

Toutefois, le PCI ne prédit pas la non-résécabilité de certaines localisations tumorales [48]. De plus, ce paramètre est difficile à interpréter sur le plan statistique puisque sa détermination repose sur des paramètres qualitatifs (régions atteintes) et des paramètres quantitatifs (taille des lésions).

Le nombre de régions atteintes par la CP, déterminé au cours de l'exploration chirurgicale, est un facteur indépendant de diminution de la survie [8, 18, 34]. L'envahissement de l'intestin grêle en 2 points est un facteur indépendant péjoratif de survie et de non-résécabilité [92]. L'envahissement du jéjunum (région 10 du PCI) est un facteur péjoratif de survie [93]. En cas d'envahissement supérieur à 2 régions abdominales, la survie diminue fortement avec $p<0,0001$ [32] ; Cashin [94] retrouve un *hazard ratio* à 2,49 en cas d'envahissement d'au moins 2 régions avec $p=0,02$.

L'essai randomisé de Verwaal [18] démontre quant à lui une nette diminution de la survie en cas d'envahissement de 6 ou 7 régions avec $p<0,0001$.

Un nombre croissant de péritonectomies au cours de la cytoréduction entraînerait une diminution de la survie [8]. Cependant, nous ne retrouvons pas, ainsi que Baratti avec plus de 400 procédures, le nombre de péritonectomies comme facteur pronostique [59].

En analyse univariée, nous avons mis en évidence que le CCs (*Completeness of the Cancer Resection*) était un facteur pronostique à la limite de la significativité avec $p=0,06$. L'analyse multivariée (après critère d'information d'Akaike) ne retient pas ce facteur comme pronostique. Dans la littérature, un CCs de 0 ou 1 apparaît comme étant un facteur pronostique majeur pour la survie des patients atteints par une CP [8, 9, 26, 94, 96, 97].

La notion de charge tumorale ne prend pas en compte l'agressivité de la tumeur. La non-différentiation histologique de l'adénocarcinome pourrait être un facteur péjoratif de l'évolution de la CP : certaines publications font état d'une mortalité augmentée pour les adénocarcinomes peu ou pas différenciés [22-26] mais nous ne retrouvons pas cette association statistique [27-29].

Les tumeurs mucineuses sont associées à une diminution de la survie des patients [24, 27, 30-32] sans que cela puisse être vérifié dans notre étude sur les CP d'origine colorectales ($p=0,42$).

La présence d'engainements péri-nerveux est un facteur pronostic favorable avec un $HR=0,33$ en analyse multivariée ($p=0,01$). C'est la première fois que ce paramètre est associé à un pronostic favorable.

L'intérêt de la description de cellules en bague à chaton (cellules indépendantes) dans les CP de CCR n'a été rapporté que récemment dans la littérature : c'est un facteur péjoratif de survie pour les CP d'origine colorectale [122]. Dans notre étude, il s'agit d'un des principaux facteurs pronostiques de survie avec un *hazard ratio* à 4,88 ($p=0,001$). Ainsi la recherche de ces cellules en bague à chaton doit être systématique pour tout patient traité par CHIP pour CCR.

Une mutation de *TP53* entraîne une sur-expression de p53 [153] ; cette sur-expression histologique est retrouvée pour 42% des patients de notre étude et dans 35 à 75% des CCR [154]. Une fréquence significativement plus élevée des mutations est présente dans les tumeurs du côlon distal et du rectum (45%) par rapport à des tumeurs proximales (34%), dans les ganglions tumoraux et les embolies vasculaires [155]. Une mutation de *TP53* est plus fréquente dans les métastases d'un CCR que dans le CCR primitif ($p<0,01$) [156]. Une surexpression de p53 est associée à une diminution de la survie dans le cadre des CCR métastatiques [147, 155, 157-159]. La surexpression de p53 serait prédictive d'une réponse à une chimiothérapie par FOLFOX [160]. Dans notre étude, l'expression de p53 n'était pas associée à une modification de la survie ($p=0,08$), probablement par manque de puissance.

La mutation du gène *KRAS* (Kirsten *ras*) porte principalement sur les exons 12 ou 13 et se rencontre dans environ 40% des CCR [138-140]. Une mutation semble diminuer la médiane de survie et la survie sans récurrence [140-142]. Un taux de mutation de 36% du statut *KRAS* était retrouvé dans cette étude. Le statut mutationnel était obtenu dans notre série, après réalisation de la CHIP et non sur la tumeur primitive. Ceci pourrait représenter une limite de notre étude bien qu'il existe une excellente corrélation du statut de *KRAS* entre tumeur primitive colorectale et métastases, de l'ordre de 95% [156, 201-207]. Une mutation peut apparaître de façon spontanée ou par l'utilisation de certaines chimiothérapies systémiques [208,209] comme le 5-FU [148].

La corrélation entre le statut mutationnel de *BRAF* et MSI est également excellente entre tumeur primitive et métastases [156, 203, 205, 210-212].

De récentes revues de la littérature et une cohorte prospective semblent ne pas retrouver d'association statistique entre statut de *KRAS* et survie, par hétérogénéité des mutations [143-145]. Dans notre série, il n'existait pas d'association statistiquement significative entre le statut de *KRAS* et la médiane de survie des patients, mais un statut muté de *KRAS* était associé à une survie sans récurrence plus longue ($p=0,03$).

Nous n'avons pas testé la survie en fonction des différentes mutations, devant la présence de 9 mutations différentes pour 31 statuts mutés. Toutefois, toutes les

mutations de *KRAS* ne semblent pas équivalentes en terme de survie et leur impact n'est pas clairement défini dans la littérature. La mutation p.G13D serait pour certains de moins bon pronostic que les autres mutations [120, 143, 213], alors que pour d'autres, elle améliorerait la réponse clinique aux anti-EGFR [146, 214-216].

Environ la moitié des patients présentant un génotype sauvage pour *KRAS* n'ont aucune amélioration de la survie lors de leur traitement par cétuximab [217-219].

La recherche de mutation des autres codons que les codons 12 et 13 permettrait de mieux sélectionner les patients recevant des thérapies ciblées [220]. La résistance aux anti-EGFR en cas de génotype sauvage de *KRAS* serait également due aux mutations de *BRAF*, *NRAS* et/ou *PK3CA* [138, 176, 221-226].

Une mutation de *BRAF* est habituellement retrouvée dans 9 à 12% des CCR [173, 221, 225], avec comme principale mutation, la mutation V600E [139]. Dans notre étude, on retrouvait un taux de mutation de *BRAF* de 12,5% ; la seule mutation retrouvée était la V600E. Il n'y avait pas de différence dans le stade du cancer entre les *BRAF* mutants et sauvages. Une mutation du gène *BRAF* serait responsable d'une diminution de la survie globale par rapport au phénotype sauvage [139, 145, 173-175].

Il existerait des différences significatives entre les tumeurs *BRAF* de type sauvage et mutantes : un âge jeune, le sexe féminin, la localisation de la tumeur sur le colon droit et la fréquence de l'instabilité des microsatellites sont liées au statut muté de *BRAF* [145, 173]. Une mutation de *BRAF* serait associée à une plus grande dissémination lymphatique de la maladie, une augmentation du nombre de ganglions envahis, une composante mucineuse, des engainements péri-nerveux [174] et une extension péritonéale [168]. Dans notre étude, une mutation du statut de *BRAF* est associée à la présence d'une composante mucineuse mais n'était pas associée à la survie.

L'association d'une mutation de *BRAF* et d'un statut MSI est très évocateur d'un syndrome HNPCC [180] mais n'était pas retrouvé dans notre étude.

Les CCR stade IV (de la classification TNM) de statut MSI ont un pronostic plus favorable que les cancers coliques ne présentant pas d'instabilité des microsatellites (phénotype MSS). La signification pronostique de ce génotype est indépendante de celle des critères histopronostiques classiques (en particulier la profondeur de l'infiltration pariétale) et d'autres paramètres moléculaires [163-165].

Les raisons du pronostic plus favorable suspecté des cancers colorectaux MSI restent mal connues. Un moindre potentiel métastatique et l'impact de l'infiltration lymphocytaire dense du stroma tumoral, fréquemment observée dans ces tumeurs, seraient potentiellement impliqués.

Enfin, il apparaît que le groupe des cancers colorectaux de phénotype MSI n'est pas homogène. En particulier, il existe une variabilité relative du spectre des mutations qui pourrait interférer avec le pronostic et l'histoire naturelle. Ainsi, il est possible que les cancers de phénotype MSI avec mutation du récepteur de type II du TGF- β aient un meilleur pronostic que les tumeurs ne présentant pas cette mutation [167].

La connaissance du statut MSI est d'autant plus importante qu'elle entrainerait une diminution voire une absence de réponse à une chimiothérapie systémique par 5-FU [160, 163, 167, 170-172].

Dans notre étude, nous avons mis en évidence l'importance de la connaissance du statut des microsatellites avec une médiane de survie doublée en cas de statut MSI par rapport à un statut MSS ($p=0.01$ en analyse univariée). Toutefois, l'AIC n'a pas

retenu ce critère pour l'analyse multivariée. L'inclusion d'un plus grand nombre de patients permettra peut-être d'augmenter la puissance de l'étude et d'obtenir un résultat statistiquement significatif.

Afin de mieux apprécier le pronostic des CP d'origine colorectale et de personnaliser l'information donnée aux patients, il nous paraît indispensable de prendre en compte des facteurs tels que la présence de cellules en bague à chaton, la présence d'engainements péri-nerveux, en plus de la connaissance du PCI et de l'IMC.

Conclusion

La carcinose péritonéale d'origine colorectale peut être traitée par CHIP afin d'augmenter la survie des patients, en l'absence de dissémination extra-péritonéale.

Nous avons mis en évidence, pour la première fois dans la littérature, que le taux de mutation de *KRAS*, *BRAF* et MMR était identique pour les carcinoses péritonéales et les autres stades du cancer colorectal.

Le PCI et l'IMC étaient des facteurs cliniques modifiant la survie de ces patients : une augmentation du PCI était un facteur de mauvais pronostic alors que l'augmentation de l'IMC était un facteur protecteur.

Nous avons également montré que l'absence de cellules en bague à chaton était un facteur de bon pronostic très important ; la présence d'engainements péri-nerveux était de bon pronostic.

L'inclusion d'un plus grand nombre de patients permettra peut-être d'identifier des facteurs pronostiques supplémentaires tels que l'expression de p53 ou le statut de *KRAS* et du MMR. L'impact du statut mutationnel de *KRAS* pourrait être d'autant plus important que des protocoles de CHIP comportant des thérapies ciblées commencent à apparaître.

Annexes

Annexe 1 - Classification TNM 9^e édition/AJCC 2009 du cancer colorectal [227]

T	Tumeur primitive
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signes de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i> : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculature
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péricoliques et périrectaux non péritonéalisés
T4	T4a : Tumeur perforant le péritoine viscéral T4b : Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures
N	Adénopathies régionales
Nx	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1a	Métastase dans 1 ganglion lymphatique régional
N1b	Métastase dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N1c	Nodule(s) tumoraux, c-à-d satellite(s) dans la sous-séreuse, ou dans les tissus non péritonéalisés péricoliques ou périrectaux sans métastase ganglionnaire régionale
N2a	Métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux
N2b	Métastase dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
M	Métastases à distance
M0	Pas de métastases à distance
M1a	Métastase localisée à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s), autre que régional)
M1b	Métastases dans plusieurs organes ou péritonéales

STADE	TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade II	T3, T4	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	Quel que soit T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	
Stade IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stade IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stade IVA	Quel que soit T	Quel que soit N	M1a
Stade IVB	Quel que soit T	Quel que soit N	M1b

Annexe 2 - Score de Gilly

	Avant chirurgie*	Après chirurgie**
Stade 0 : pas de lésion (cytologie positive)		
Stade 1 : lésions < 0,5 cm, et localisées dans une partie de l'abdomen		
Stade 2 : lésions < 0,5 cm, et diffuses		
Stade 3 : lésions entre 0,5 et 2 cm		
Stade 4 : lésions > 2 cm		

*Colonne à remplir par le chirurgien, avant toute résection.

**Colonne à remplir par le chirurgien, en fin d'intervention.

Références

1. Denis B, Elias D. [Diagnosis and treatment of peritoneal carcinoma]. *Gastroenterol Clin Biol.* mai 2004;28(5 Suppl):D17-25.
2. Esquivel J, Elias D, Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol.* 15 sept 2008;98(4):263-267.
3. Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* févr 1980;40(2):256-260.
4. Hallenbeck P, Sanniez CK, Ryan AB, Neiley B, Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. Treatment for peritoneal carcinomatosis. *AORN J.* juill 1992;56(1):50-57; 60-72.
5. Wolf BE, Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and immunotherapy. *Recent Results Cancer Res.* 1988;110:254-273.
6. Sugarbaker PH. Peritoneal carcinomatosis: natural history and rational therapeutic interventions using intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Res.* 1996;81:149-168.
7. Thésaurus National de Cancérologie Digestive : Cancer du côlon métastatique. FFCD, SFCO, SNFGE; 2010 juill p. 44.
8. Desantis M. Bases, méthodes et résultats de la CHIP dans la carcinose péritonéale : à propos de 401 procédures réalisées au CHU de Nice. [Nice]: Nice Sophia-Antipolis; 2011.
9. Cavaliere F, De Simone M, Virzi S, Deraco M, Rossi CR, Garofalo A, et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* févr 2011;37:148-154.
10. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer.* 15 déc 2010;116(24):5608-5618.
11. Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technol Assess.* oct 2007;11(44):iii-iv, xi-267.
12. Klumpp BD, Schwenzer N, Aschoff P, Miller S, Kramer U, Claussen CD, et al. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis: intraindividual comparison of 18F-FDG PET/CT and MRI. *Abdom Imaging.* févr 2013;38(1):64-71.
13. Henedige T, Teo L, Ang B, Cheong WK, Venkatesh SK. Accuracy of preoperative CT for local staging in colorectal carcinomas. *Singapore Med J.* juin 2010;51(6):475-480.
14. Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux. Institut National de lutte contre le Cancer; 2010 avr.

15. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol.* mai 2010;21 Suppl 5:v70-77.
16. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010 ; Fiche « Côlon- Rectum ». Institut National de Veille Sanitaire; 2010 avr.
17. Segelman J, Granath F, Holm T, Machado M, Mahteme H, Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg.* mai 2012;99(5):699-705.
18. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 15 oct 2003;21(20):3737-3743.
19. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe J-M, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 10 févr 2009;27(5):681-685.
20. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* sept 2008;15(9):2426-2432.
21. Marchal F, Fuk D, Kaminsky M-C, Meistelman C, Guillemin F. Prise en charge des carcinomatoses péritonéales d'origine digestive : chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie intrapéritonéale. *Cancéro digest* [Internet]. mars 2010 [cité 7 août 2013];II(1). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/30748>
22. Pelz JOW, Chua TC, Esquivel J, Stojadinovic A, Doerfer J, Morris DL, et al. Evaluation of best supportive care and systemic chemotherapy as treatment stratified according to the retrospective peritoneal surface disease severity score (PSDSS) for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *BMC Cancer.* 2010;10:689.
23. Yan TD, Sim J, Morris DL. Selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* juin 2007;14(6):1807-1817.
24. Kobayashi H, Mochizuki H, Morita T, Kotake K, Teramoto T, Kameoka S, et al. Characteristics of recurrence after curative resection for T1 colorectal cancer: Japanese multicenter study. *Journal of Gastroenterology.* 9 déc 2010;46(2):203-211.
25. Akino F, Mitomi H, Nakamura T, Ohtani Y, Ichinoe M, Okayasu I. High apoptotic activity and low epithelial cell proliferation with underexpression of p21(WAF1/CIP1) and p27Kip1 of mucinous carcinomas of the colorectum: comparison with well-differentiated type. *Am J Clin Pathol.* juin 2002;117(6):908-915.
26. Van Sweringen HL, Hanseman DJ, Ahmad SA, Edwards MJ, Sussman JJ. Predictors of survival in patients with high-grade peritoneal metastases undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Surgery.* oct 2012;152(4):617-624; discussion 624-625.

27. Da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of Prognostic Factors in Seventy Patients Having a Complete Cytoreduction plus Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Carcinomatosis from Colorectal Cancer. *Journal of the American College of Surgeons*. déc 2006;203(6):878-886.
28. Yan TD, Chu F, Links M, Kam PC, Glenn D, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma: non-mucinous tumour associated with an improved survival. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. déc 2006;32(10):1119-1124.
29. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder J-M, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 1 janv 2010;28(1):63-68.
30. Sugarbaker PH. Second-look surgery for colorectal cancer: revised selection factors and new treatment options for greater success. *Int J Surg Oncol*. 2011;2011:915078.
31. SONG W, WU SJ, HE YL, CAI SR, ZHANG CH, ZHANG XH, et al. Clinicopathologic features and survival of patients with colorectal mucinous, signet-ring cell or non-mucinous adenocarcinoma: experience at an institution in southern China. *Chinese medical journal*. 2009;122(13):1486-91.
32. Sugarbaker PH, Schellinx ME, Chang D, Koslowe P, von Meyerfeldt M. Peritoneal carcinomatosis from adenocarcinoma of the colon. *World J Surg*. juin 1996;20(5):585-591; discussion 592.
33. Kobayashi H, Kotake K, Sugihara K. Outcomes of surgery without HIPEC for synchronous peritoneal metastasis from colorectal cancer: data from a multi-center registry. *Int J Clin Oncol*. 13 déc 2012;
34. Quenet F, Goéré D, Mehta SS, Roca L, Dumont F, Hessissen M, et al. Results of two bi-institutional prospective studies using intraperitoneal oxaliplatin with or without irinotecan during HIPEC after cytoreductive surgery for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg*. août 2011;254(2):294-301.
35. Lennon A, Mulcahy H, Hyland J, Lowry C, White A, Fennelly D, et al. Peritoneal involvement in stage II colon cancer. *American journal of clinical pathology*. 2003;119(1):108-13.
36. Cotte E, Peyrat P, Piaton E, Chapuis F, Rivoire M, Glehen O, et al. Lack of prognostic significance of conventional peritoneal cytology in colorectal and gastric cancers: Results of EVOCAPE 2 multicentre prospective study. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. juill 2013;39(7):707-714.
37. Hassan C, Di Giulio E, Marmo R, Zullo A, Annibale B. Appropriateness of the indication for colonoscopy: systematic review and meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis*. sept 2011;20(3):279-286.
38. Hazewinkel Y, Dekker E. Colonoscopy: basic principles and novel techniques. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. oct 2011;8(10):554-564.
39. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. *Radiology*. mai 2011;259(2):393-405.
40. Yan TD, Morris DL, Shigeki K, Dario B, Marcello D. Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Expert

- consensus statement. *J Surg Oncol*. 15 sept 2008;98(4):224-227.
41. Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, Pothuri B, Venkatraman E, Chi D, et al. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology*. mai 2002;223(2):495-499.
 42. Courcoutsakis N, Tentes AA, Astrinakis E, Zazos P, Prassopoulos P. CT-Enteroclysis in the preoperative assessment of the small-bowel involvement in patients with peritoneal carcinomatosis, candidates for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Abdom Imaging*. févr 2013;38(1):56-63.
 43. Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A, Melero JT, Levine EA, Gutman M, et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. *J Surg Oncol*. 1 nov 2010;102(6):565-570.
 44. Tsioulis GJ, Wood TF, Chung MH, Morton DL, Bilchik A. Diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasonography optimize the staging and resectability of intraabdominal neoplasms. *Surg Endosc*. sept 2001;15(9):1016-1019.
 45. Iversen LH, Rasmussen PC, Laurberg S. Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg*. janv 2013;100(2):285-292.
 46. Maas M, Rutten IJG, Nelemans PJ, Lambregts DMJ, Cappendijk VC, Beets GL, et al. What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis : imaging for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. août 2011;38(8):1560-1571.
 47. Brush J, Boyd K, Chappell F, Crawford F, Dozier M, Fenwick E, et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. sept 2011;15(35):1-192, iii-iv.
 48. Cotte E, Passot G, Gilly F-N, Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J Gastrointest Oncol*. 15 janv 2010;2(1):31-35.
 49. Hirano M, Yonemura Y, Canbay E, Ichinose M, Togawa T, Matsuda T, et al. Laparoscopic Diagnosis and Laparoscopic Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy for Pseudomyxoma Peritonei Detected by CT Examination. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012;2012:1-4.
 50. Pomel C, Appleyard T-L, Gouy S, Rouzier R, Elias D. The role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction of peritoneal carcinomatosis and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. juin 2005;31(5):540-543.
 51. Laterza B, Kusamura S, Baratti D, Oliva GD, Deraco M. Role of explorative laparoscopy to evaluate optimal candidates for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with peritoneal mesothelioma. *In Vivo*. févr 2009;23(1):187-190.
 52. Valle M, Garofalo A. Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol*. août 2006;32(6):625-627.
 53. Mulsow J, Merkel S, Agaimy A, Hohenberger W. Outcomes following surgery for colorectal cancer with synchronous peritoneal metastases. *Br J Surg*.

déc 2011;98(12):1785-1791.

54. Carmignani CP, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH. Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev.* déc 2003;22(4):465-472.
55. Meyers MA. Distribution of intra-abdominal malignant seeding: dependency on dynamics of flow of ascitic fluid. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* sept 1973;119(1):198-206.
56. Shen P, Hawksworth J, Lovato J, Loggie BW, Geisinger KR, Fleming RA, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol.* févr 2004;11(2):178-186.
57. Yan TD, Cao CQ, Munkholm-Larsen S. A pharmacological review on intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancy. *World J Gastrointest Oncol.* 15 févr 2010;2(2):109-116.
58. Sugarbaker PH, Stuart OA, Carmignani CP. Pharmacokinetic changes induced by the volume of chemotherapy solution in patients treated with hyperthermic intraperitoneal mitomycin C. *Cancer Chemother Pharmacol.* mai 2006;57(5):703-708.
59. Baratti D, Kusamura S, Mingrone E, Balestra MR, Laterza B, Deraco M. Identification of a subgroup of patients at highest risk for complications after surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg.* août 2012;256(2):334-341.
60. Glockzin G, von Breitenbuch P, Schlitt HJ, Piso P. Treatment-related morbidity and toxicity of CRS and oxaliplatin-based HIPEC compared to a mitomycin and doxorubicin-based HIPEC protocol in patients with peritoneal carcinomatosis: a matched-pair analysis. *J Surg Oncol.* mai 2013;107(6):574-578.
61. Votanopoulos K, Ihemelandu C, Shen P, Stewart J, Russell G, Levine EA. A comparison of hematologic toxicity profiles after heated intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin and mitomycin C. *Journal of Surgical Research.* janv 2013;179(1):e133-e139.
62. Passot G, Dupré A, Rivoire M, Mohamed F, Bakrin N, Glehen O. Intraperitoneal bevacizumab combined with cytoreductive surgery: a pre-clinical study of tolerance and pharmacokinetics in an animal model. *Clinical and Translational Oncology.* 1-6.
63. Li GC, Mivechi NF, Weitzel G. Heat shock proteins, thermotolerance, and their relevance to clinical hyperthermia. *Int J Hyperthermia.* août 1995;11(4):459-488.
64. Dewhirst MW, Lora-Michiels M, Viglianti BL, Dewey WC, Repacholi M. Carcinogenic effects of hyperthermia. *Int J Hyperthermia.* juin 2003;19(3):236-251.
65. Piché N, Leblond FA, Sidéris L, Pichette V, Drolet P, Fortier L-P, et al. Rationale for Heating Oxaliplatin for the Intraperitoneal Treatment of Peritoneal Carcinomatosis. *Annals of Surgery.* juill 2011;254:138-144.
66. Sugarbaker PH, Van der Speeten K, Anthony Stuart O, Chang D. Impact of surgical and clinical factors on the pharmacology of intraperitoneal doxorubicin in 145 patients with peritoneal carcinomatosis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* août 2011;37:719-726.

67. Overgaard J. Effect of hyperthermia on malignant cells in vivo. A review and a hypothesis. *Cancer*. juin 1977;39(6):2637-2646.
68. Lehmann K, Rickenbacher A, Jang J-H, Oberkofler CE, Vonlanthen R, von Boehmer L, et al. New Insight Into Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Annals of Surgery*. nov 2012;256(5):730-738.
69. Coss RA, Dewey WC, Bamburg JR. Effects of hyperthermia on dividing Chinese hamster ovary cells and on microtubules in vitro. *Cancer Res*. mars 1982;42(3):1059-1071.
70. Wachsberger PR, Coss RA. Effects of hyperthermia on the cytoskeleton and cell survival in G1 and S phase Chinese hamster ovary cells. *Int J Hyperthermia*. févr 1990;6(1):67-85.
71. Van der Speeten K, Stuart OA, Chang D, Mahteme H, Sugarbaker PH. Changes induced by surgical and clinical factors in the pharmacology of intraperitoneal mitomycin C in 145 patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Chemother Pharmacol*. juill 2011;68(1):147-156.
72. Braam HJ, Boerma D, Wiezer MJ, van Ramshorst B. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy during primary tumour resection limits extent of bowel resection compared to two-stage treatment. *Eur J Surg Oncol*. 27 juin 2013;
73. Elias D. Trial Comparing Simple Follow-up to Exploratory Laparotomy Plus « in Principle » (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) HIPEC in Colorectal Patients (ProphyloCHIP) [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01226394?term=ProphyloCHIP&rank=1>
74. Elias D, Honoré C, Dumont F, Ducreux M, Boige V, Malka D, et al. Results of Systematic Second-look Surgery Plus HIPEC in Asymptomatic Patients Presenting a High Risk of Developing Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Annals of Surgery*. août 2011;254:289-293.
75. Ripley RT, Davis JL, Kemp CD, Steinberg SM, Toomey MA, Avital I. Prospective randomized trial evaluating mandatory second look surgery with HIPEC and CRS vs. standard of care in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases. *Trials*. 2010;11:62.
76. Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Franssen B, Yang M-J, Sarpel U, et al. Outcomes for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the elderly. *Surg Oncol*. 1 juill 2013;
77. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. août 2006;32(6):632-636.
78. Carmignani CP, Ortega-Perez G, Sugarbaker PH. The management of synchronous peritoneal carcinomatosis and hematogenous metastasis from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. mai 2004;30(4):391-398.
79. Elias D, Dube P, Bonvalot S, Meshaka P, Manai M, Cavalcanti A, et al. Treatment of liver metastases with moderate peritoneal carcinomatosis by hepatectomy and cytoreductive surgery followed by immediate post-operative intraperitoneal chemotherapy: feasibility and preliminary results. *Hepatogastroenterology*. févr 1999;46(25):360-363.
80. Allard MA, Adam R, Ruiz A, Vibert E, Paule B, Levi F, et al. Is unexpected peritoneal carcinomatosis still a contraindication for resection of colorectal liver metastases?: Combined resection of colorectal liver metastases with peritoneal

- deposits discovered intra-operatively. *Eur J Surg Oncol.* 8 juill 2013;
81. De Cuba EMV, Kwakman R, Knol DL, Bonjer HJ, Meijer GA, Te Velde EA. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastases combined with curative treatment of colorectal liver metastases: Systematic review of all literature and meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev.* juin 2013;39(4):321-327.
 82. Maggiori L, Goéré D, Viana B, Tzanis D, Dumont F, Honoré C, et al. Should Patients With Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin With Synchronous Liver Metastases Be Treated With a Curative Intent?: A Case-Control Study. *Ann Surg.* 30 nov 2012;
 83. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, Brachet A, Panteix G, Salle B, et al. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology.* avr 1994;41(2):124-129.
 84. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer.* 15 janv 2000;88(2):358-363.
 85. Portilla AG, Shigeki K, Dario B, Marcello D. The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol.* 15 sept 2008;98(4):228-231.
 86. Berthet B, Sugarbaker TA, Chang D, Sugarbaker PH. Quantitative methodologies for selection of patients with recurrent abdominopelvic sarcoma for treatment. *Eur J Cancer.* mars 1999;35(3):413-419.
 87. Sugarbaker PH. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbecks Arch Surg.* déc 1999;384(6):576-587.
 88. Elias D, Blot F, El Otmány A, Antoun S, Lasser P, Boige V, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer.* 1 juill 2001;92(1):71-76.
 89. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol.* mai 1998;14(3):254-261.
 90. Goéré D, Malka D, Tzanis D, Gava V, Boige V, Eveno C, et al. Is There a Possibility of a Cure in Patients With Colorectal Peritoneal Carcinomatosis Amenable to Complete Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Chemotherapy? *Ann Surg.* 7 janv 2013;
 91. Elias D, Souadka A, Fayard F, Mauguén A, Dumont F, Honoré C, et al. Variation in the peritoneal cancer index scores between surgeons and according to when they are determined (before or after cytoreductive surgery). *Eur J Surg Oncol.* juin 2012;38(6):503-508.
 92. Yonemura Y, Canbay E, Ishibashi H. Prognostic Factors of Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer following Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:978394.
 93. Benizri EI, Bernard J-L, Rahili A, Benchimol D, Bereder J-M. Small bowel involvement is a prognostic factor in colorectal carcinomatosis treated with complete cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World Journal of Surgical Oncology.* 11 avr 2012;10(1):56.

94. Cashin PH, Graf W, Nygren P, Mahteme H. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis: prognosis and treatment of recurrences in a cohort study. *Eur J Surg Oncol.* juin 2012;38(6):509-515.
95. Preti V, Chang D, Sugarbaker PH. Pulmonary Complications following Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy in 147 Consecutive Patients. *Gastroenterology Research and Practice.* 2012;2012:1-8.
96. Glehen O, Gilly FN. Quantitative prognostic indicators of peritoneal surface malignancy: carcinomatosis, sarcomatosis, and peritoneal mesothelioma. *Surg Oncol Clin N Am.* juill 2003;12(3):649-671.
97. Yan TD, Bijelic L, Sugarbaker PH. Critical analysis of treatment failure after complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from appendiceal mucinous neoplasms. *Ann Surg Oncol.* août 2007;14(8):2289-2299.
98. Yan TD, Brun EA, Cerruto CA, Haveric N, Chang D, Sugarbaker PH. Prognostic indicators for patients undergoing cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Surg Oncol.* janv 2007;14(1):41-49.
99. Elias D, Benizri E, Vernerey D, Eldweny H, Dipietrantonio D, Pocard M. Preoperative criteria of incomplete resectability of peritoneal carcinomatosis from non-appendiceal colorectal carcinoma. *Gastroenterol Clin Biol.* oct 2005;29(10):1010-1013.
100. Franko J, Gusani NJ, Holtzman MP, Ahrendt SA, Jones HL, Zeh HJ 3rd, et al. Multivisceral resection does not affect morbidity and survival after cytoreductive surgery and chemoperfusion for carcinomatosis from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* nov 2008;15(11):3065-3072.
101. Evers DJ, Verwaal VJ. Indication for oophorectomy during cytoreduction for intraperitoneal metastatic spread of colorectal or appendiceal origin. *Br J Surg.* févr 2011;98(2):287-292.
102. Eveno C, Goéré D, Dartigues P, Honoré C, Dumont F, Tzanis D, et al. Ovarian Metastasis Is Associated with Retroperitoneal Lymph Node Relapses in Women Treated for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Annals of Surgical Oncology.* 1-6.
103. Los G, Mutsaers PH, van der Vijgh WJ, Baldew GS, de Graaf PW, McVie JG. Direct diffusion of cis-diamminedichloroplatinum(II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: a comparison with systemic chemotherapy. *Cancer Res.* 15 juin 1989;49(12):3380-3384.
104. Elias D. Carcinomes péritonéaux digestives: place de la chimio-hyperthermie intrapéritonéale. *Oncologie.* déc 2005;7(8):640-646.
105. Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Ann Surg Oncol.* mars 2002;9(2):186-191.
106. McConnell YJ, Mack LA, Francis WP, Ho T, Temple WJ. HIPEC + EPIC versus HIPEC-alone: differences in major complications following cytoreduction surgery for peritoneal malignancy. *J Surg Oncol.* mai 2013;107(6):591-596.
107. Elias D, Benizri E, Di Pietrantonio D, Menegon P, Malka D, Raynard B. Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.*

févr 2007;14(2):509-514.

108. Klaver YLB, Hendriks T, Lomme RMLM, Rutten HJT, Bleichrodt RP, de Hingh IHJT. Intraoperative versus early postoperative intraperitoneal chemotherapy after cytoreduction for colorectal peritoneal carcinomatosis: an experimental study. *Ann Surg Oncol.* juill 2012;19 Suppl 3:S475-482.
109. Facchiano E, Risio D, Kianmanesh R, Msika S. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: indications, aims, and results: a systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol.* sept 2012;19(9):2946-2950.
110. Sommariva A, Zagonel V, Rossi CR. The Role of Laparoscopy in Peritoneal Surface Malignancies Selected for Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol.* 1 nov 2012;19(12):3737-3744.
111. Lygidakis NJ, Seretis K. Laparoscopic HIPEC in the treatment of advanced ovarian cancer. *Hepatogastroenterology.* mai 2012;59(115):667-670.
112. Zani S, Papalezova K, Stinnett S, Tyler D, Hsu D, Blazer DG 3rd. Modest advances in survival for patients with colorectal-associated peritoneal carcinomatosis in the era of modern chemotherapy. *J Surg Oncol.* mars 2013;107(4):307-311.
113. Votanopoulos KI, Ihemelandu C, Shen P, Stewart JH, Russell GB, Levine EA. Outcomes of Repeat Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for the Treatment of Peritoneal Surface Malignancy. *Journal of the American College of Surgeons.* sept 2012;215(3):412-417.
114. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer.* 15 janv 1989;63(2):364-367.
115. Weber T, Roitman M, Link KH. Current status of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* sept 2012;11(3):167-176.
116. Passot G, Vaudoyer D, Cotte E, You B, Isaac S, Noël Gilly F, et al. Progression following neoadjuvant systemic chemotherapy may not be a contraindication to a curative approach for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg.* juill 2012;256(1):125-129.
117. Yan TD, Links M, Fransi S, Jacques T, Black D, Saunders V, et al. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy--a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Ann Surg Oncol.* août 2007;14(8):2270-2280.
118. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg.* nov 2007;94(11):1408-1414.
119. Kusamura S, Baratti D, Virzi S, Bonomi S, Iusco DR, Grassi A, et al. Learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies: analysis of two centres. *J Surg Oncol.* mars 2013;107(4):312-319.
120. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* août 2012;256(2):235-244.

121. Bennis M, Parc Y, Lefevre JH, Chafai N, Attal E, Tiret E. Morbidity risk factors after low anterior resection with total mesorectal excision and coloanal anastomosis: a retrospective series of 483 patients. *Ann Surg.* mars 2012;255(3):504-510.
122. Cashin PH, Graf W, Nygren P, Mahteme H. Patient Selection for Cytoreductive Surgery in Colorectal Peritoneal Carcinomatosis Using Serum Tumor Markers. *Annals of Surgery.* déc 2012;256(6):1078-1083.
123. Wang WS, Lin JK, Lin TC, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, et al. Carcinoembryonic antigen in monitoring of response to systemic chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* avr 2001;16(2):96-101.
124. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest.* 2005;23(4):338-351.
125. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Kubota K. C-Reactive Protein is Associated with Distant Metastasis of T3 Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* avr 2012;32(4):1409-1415.
126. Lee SY, Min KS, Chung JK, Jung IM, Ahn YJ, Hwang K-T, et al. Carcinoembryonic antigen level of draining venous blood as a predictor of recurrence in colorectal cancer patient. *J Korean Surg Soc.* déc 2011;81(6):387-393.
127. Nakagoe T, Sawai T, Ayabe H, Nakazaki T, Ishikawa H, Hatano K, et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen (CEA) in tumor tissue of patients with colorectal cancer. *Anticancer Res.* août 2001;21(4B):3031-3036.
128. Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci.* août 2011;48(4):155-170.
129. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* déc 2005;2(12):580-586.
130. Li Y-Y, Hsieh L-L, Tang R-P, Liao S-K, Yeh K-Y. Interleukin-6 (IL-6) released by macrophages induces IL-6 secretion in the human colon cancer HT-29 cell line. *Hum Immunol.* mars 2009;70(3):151-158.
131. Li Y-Y, Hsieh L-L, Tang R-P, Liao S-K, Yeh K-Y. Macrophage-derived interleukin-6 up-regulates MUC1, but down-regulates MUC2 expression in the human colon cancer HT-29 cell line. *Cell Immunol.* 2009;256(1-2):19-26.
132. Ueno H, Kajiwara Y, Shimazaki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Nakanishi K, et al. New criteria for histologic grading of colorectal cancer. *Am J Surg Pathol.* févr 2012;36(2):193-201.
133. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Ishiguro M, Kajiwara Y, Sato T, et al. Histological grading of colorectal cancer: a simple and objective method. *Ann Surg.* mai 2008;247(5):811-818.
134. Svagzdys S, Lesauskaite V, Pavalkis D, Nedzelskiene I, Pranys D, Tamelis A. Microvessel density as new prognostic marker after radiotherapy in rectal cancer. *BMC Cancer.* 2009;9:95.
135. Moreira LR, Schenka AA, Latuf-Filho P, Penná AL, Lima CSP, Soares FA, et al. Immunohistochemical analysis of vascular density and area in colorectal carcinoma using different markers and comparison with clinicopathologic prognostic factors. *Tumour Biol.* juin 2011;32(3):527-534.
136. De Mattos-Arruda L, Dienstmann R, Tabernero J. Development of Molecular Biomarkers in Individualized Treatment of Colorectal Cancer. *Clinical*

Colorectal Cancer. déc 2011;10(4):279-289.

137. Chang DZ, Kumar V, Ma Y, Li K, Kopetz S. Individualized therapies in colorectal cancer: *KRAS* as a marker for response to EGFR-targeted therapy. *J Hematol Oncol*. 22 avr 2009;2:18.

138. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, et al. Effects of *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, and *PIK3CA* mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*. août 2010;11(8):753-762.

139. Rebersek M, Boc M, Cerkovnik P, Benedik J, Hlebanja Z, Volk N, et al. Efficacy of first-line systemic treatment in correlation with *BRAF* V600E and different *KRAS* mutations in metastatic colorectal cancer - a single institution retrospective analysis. *Radiol Oncol*. déc 2011;45(4):285-291.

140. Sohn BS, Kim TW, Lee J-L, Ryu M-H, Chang HM, Kang Y-K, et al. The role of *KRAS* mutations in predicting the efficacy of cetuximab-plus-irinotecan therapy in irinotecan-refractory Korean metastatic colorectal cancer patients. *Oncology*. 2009;77(3-4):224-230.

141. Conlin A, Smith G, Carey FA, Wolf CR, Steele RJC. The prognostic significance of K-ras, p53, and APC mutations in colorectal carcinoma. *Gut*. sept 2005;54(9):1283-1286.

142. Nash GM, Gimbel M, Cohen AM, Zeng Z-S, Ndubuisi MI, Nathanson DR, et al. *KRAS* mutation and microsatellite instability: two genetic markers of early tumor development that influence the prognosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. févr 2010;17(2):416-424.

143. Inoue Y, Saigusa S, Iwata T, Okugawa Y, Toiyama Y, Tanaka K, et al. The prognostic value of *KRAS* mutations in patients with colorectal cancer. *Oncol Rep*. nov 2012;28(5):1579-1584.

144. Ren J, Li G, Ge J, Li X, Zhao Y. Is K-ras gene mutation a prognostic factor for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. août 2012;55(8):913-923.

145. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic role of *KRAS* and *BRAF* in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol*. 20 janv 2010;28(3):466-474.

146. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Tu D, Siena S, et al. Association of *KRAS* p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA*. 27 oct 2010;304(16):1812-1820.

147. Di Bartolomeo M, Pietrantonio F, Perrone F, Dotti KF, Lampis A, Bertan C, et al. Lack of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and *TP53* mutations improves outcome of elderly metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab, oxaliplatin and UFT. *Target Oncol*. 3 juill 2013; [Epub ahead of print]

148. Demes M, Scheil-Bertram S, Bartsch H, Fisseler-Eckhoff A. Signature of microsatellite instability, *KRAS* and *BRAF* gene mutations in German patients with locally advanced rectal adenocarcinoma before and after neoadjuvant 5-FU radiochemotherapy. *J Gastrointest Oncol*. juin 2013;4(2):182-192.

149. De Cuba EMV, Kwakman R, van Egmond M, Bosch LJW, Bonjer HJ, Meijer GA, et al. Understanding molecular mechanisms in peritoneal dissemination of colorectal cancer : future possibilities for personalised treatment by use of biomarkers. *Virchows Arch.* sept 2012;461(3):231-243.
150. Asghar U, Hawkes E, Cunningham D. Predictive and Prognostic Biomarkers for Targeted Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer.* déc 2010;9(5):274-281.
151. Logan-Collins J, Lowy A, Robinson-Smith T, Kumar S, Sussman J, James L, et al. VEGF Expression Predicts Survival in Patients with Peritoneal Surface Metastases from Mucinous Adenocarcinoma of the Appendix and Colon. *Annals of Surgical Oncology.* 2008;15(3):738-744.
152. López I, P Oliveira L, Tucci P, Alvarez-Valín F, A Coudry R, Marín M. Different mutation profiles associated to P53 accumulation in colorectal cancer. *Gene.* 10 mai 2012;499(1):81-87.
153. Ozaki T, Nakagawara A. p53: The Attractive Tumor Suppressor in the Cancer Research Field. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011.
154. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology.* juin 2010;138(6):2059-2072.
155. Russo A, Bazan V, Iacopetta B, Kerr D, Soussi T, Gebbia N. The *TP53* colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. *J Clin Oncol.* 20 oct 2005;23(30):7518-7528.
156. Vakiani E, Janakiraman M, Shen R, Sinha R, Zeng Z, Shia J, et al. Comparative genomic analysis of primary versus metastatic colorectal carcinomas. *J Clin Oncol.* 20 août 2012;30(24):2956-2962.
157. Papagiorgis PC, Zizi AE, Tseleni S, Oikonomakis IN, Sofras L, Patsouris E, et al. Disparate clinicopathological correlations of p53 and Bcl-2 in colorectal cancer. *Mol Med Rep.* févr 2012;5(2):377-382.
158. Katkoori VR, Shanmugam C, Jia X, Vitta SP, Sthanam M, Callens T, et al. Prognostic Significance and Gene Expression Profiles of p53 Mutations in Microsatellite-Stable Stage III Colorectal Adenocarcinomas. *PLoS One.* 19 janv 2012;7(1).
159. Tang R, Wang J-Y, Fan C-W, Tsao K-C, Chen H-H, Wu C-M, et al. p53 is an independent pre-treatment markers for long-term survival in stage II and III colorectal cancers: an analysis of interaction between genetic markers and fluorouracil-based adjuvant therapy. *Cancer Lett.* 8 juill 2004;210(1):101-109.
160. Zaanen A, Cuilliere-Dartigues P, Guilloux A, Parc Y, Louvet C, Gramont A de, et al. Impact of p53 expression and microsatellite instability on stage III colon cancer disease-free survival in patients treated by 5-fluorouracil and leucovorin with or without oxaliplatin. *Ann Oncol.* 1 avr 2010;21(4):772-780.
161. Bae JM, Cho N-Y, Kim T-Y, Kang GH. Clinicopathologic and molecular characteristics of synchronous colorectal cancers: heterogeneity of clinical outcome depending on microsatellite instability status of individual tumors. *Dis Colon Rectum.* févr 2012;55(2):181-190.
162. Marcus VA, Madlensky L, Gryfe R, Kim H, So K, Millar A, et al. Immunohistochemistry for hMLH1 and hMSH2: a practical test for DNA mismatch repair-deficient tumors. *Am J Surg Pathol.* oct 1999;23(10):1248-1255.

163. Laghi L, Malesci A. Microsatellite Instability and Therapeutic Consequences in Colorectal Cancer. *Digestive Diseases*. 2012;30(3):304-309.
164. Elsaleh H, Iacopetta B. Microsatellite instability is a predictive marker for survival benefit from adjuvant chemotherapy in a population-based series of stage III colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer*. août 2001;1(2):104-109.
165. Church D, Midgley R, Kerr D. Biomarkers in early-stage colorectal cancer: ready for prime time? *Dig Dis*. 2012;30 Suppl 2:27-33.
166. Parc Y, Gueroult S, Mourra N, Serfaty L, Fléjou J-F, Tiret E, et al. Prognostic significance of microsatellite instability determined by immunohistochemical staining of MSH2 and MLH1 in sporadic T3N0M0 colon cancer. *Gut*. 3 janv 2004;53(3):371-375.
167. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique SYNDROME HNPCC / lynch. Institut National du Cancer; 2009.
168. Smith CG, Fisher D, Claes B, Maughan TS, Idziaszczyk S, Peuteman G, et al. Somatic profiling of the epidermal growth factor receptor pathway in tumors from patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy {+/-} cetuximab. *Clin Cancer Res*. 1 août 2013;19(15):4104-4113.
169. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang Z-Q, Lieu CH, et al. Impact of *BRAF* mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 15 oct 2011;117(20):4623-4632.
170. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 17 juill 2003;349(3):247-257.
171. Hong SP, Min BS, Kim TI, Cheon JH, Kim NK, Kim H, et al. The differential impact of microsatellite instability as a marker of prognosis and tumour response between colon cancer and rectal cancer. *Eur J Cancer*. mai 2012;48(8):1235-1243.
172. Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, Perret G-Y, Morere J-F, Uzzan B. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer*. juill 2009;45(10):1890-1896.
173. Kalady MF, DeJulius KL, Sanchez JA, Jarrar A, Liu X, Manilich E, et al. *BRAF* mutations in colorectal cancer are associated with distinct clinical characteristics and worse prognosis. *Dis Colon Rectum*. févr 2012;55(2):128-133.
174. Pai RK, Jayachandran P, Koong AC, Chang DT, Kwok S, Ma L, et al. *BRAF*-mutated, microsatellite-stable adenocarcinoma of the proximal colon: an aggressive adenocarcinoma with poor survival, mucinous differentiation, and adverse morphologic features. *Am J Surg Pathol*. mai 2012;36(5):744-752.
175. Wu C, Bekaii-Saab T. CpG Island Methylation, Microsatellite Instability, and *BRAF* Mutations and Their Clinical Application in the Treatment of Colon Cancer. *Chemother Res Pract*. 2012;2012:359041.
176. Loupakakis F, Ruzzo A, Cremolini C, Vincenzi B, Salvatore L, Santini D, et al. *KRAS* codon 61, 146 and *BRAF* mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in *KRAS* codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 18 août 2009;101(4):715-721.

177. Geiersbach KB, Samowitz WS. Microsatellite Instability and Colorectal Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. oct 2011;135(10):1269-1277.
178. Tanaka H, Deng G, Matsuzaki K, Kakar S, Kim GE, Miura S, et al. *BRAF* mutation, CpG island methylator phenotype and microsatellite instability occur more frequently and concordantly in mucinous than non-mucinous colorectal cancer. *Int J Cancer*. 1 juin 2006;118(11):2765-2771.
179. Kang GH. Four molecular subtypes of colorectal cancer and their precursor lesions. *Arch Pathol Lab Med*. juin 2011;135(6):698-703.
180. Toon CW, Walsh MD, Chou A, Capper D, Clarkson A, Sioson L, et al. *BRAF*V600E Immunohistochemistry Facilitates Universal Screening of Colorectal Cancers for Lynch Syndrome. *Am J Surg Pathol*. 26 juin 2013;
181. Choi D, Lee H-W, Hur K-Y, Kim J-J, Park G-S, Jang S-H, et al. Cancer stem cell markers CD133 and CD24 correlate with invasiveness and differentiation in colorectal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 14 mai 2009;15(18):2258-2264.
182. Li C-Y, Li B-X, Liang Y, Peng R-Q, Ding Y, Xu D-Z, et al. Higher percentage of CD133+ cells is associated with poor prognosis in colon carcinoma patients with stage IIIB. *J Transl Med*. 2009;7:56.
183. Horst D, Kriegl L, Engel J, Kirchner T, Jung A. CD133 expression is an independent prognostic marker for low survival in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 21 oct 2008;99(8):1285-1289.
184. Takahashi S, Kamiyama T, Tomaru U, Ishizu A, Shida T, Osaka M, et al. Frequency and pattern of expression of the stem cell marker CD133 have strong prognostic effect on the surgical outcome of colorectal cancer patients. *Oncol Rep*. nov 2010;24(5):1201-1212.
185. Huh JW, Park YS, Lee JH, Kim HR, Shin MG, Kim YJ. CD133 mRNA expression and microsatellite instability in colorectal carcinoma. *J Surg Oncol*. 1 déc 2010;102(7):765-770.
186. Galizia G, Gemei M, Del Vecchio L, Zamboli A, Di Noto R, Mirabelli P, et al. Combined CD133/CD44 expression as a prognostic indicator of disease-free survival in patients with colorectal cancer. *Arch Surg*. janv 2012;147(1):18-24.
187. Shinto E, Hashiguchi Y, Ueno H, Kobayashi H, Ishiguro M, Mochizuki H, et al. Pretreatment CD133 and cyclooxygenase-2 expression as the predictive markers of the pathological effect of chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Dis Colon Rectum*. sept 2011;54(9):1098-1106.
188. Carlomagno C, Pepe S, D'Armiento FP, D'Armiento M, Cannella L, De Stefano A, et al. Predictive factors of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Oncology*. 2010;78(5-6):369-375.
189. Shi X, Liu L, Din Q. A study on the CD(4) (+) CD (25) (+) regulatory T cells in patients with gastrointestinal malignancies. *Med Oncol*. déc 2009;26(4):471-475.
190. Wagner P, Koch M, Nummer D, Palm S, Galindo L, Autenrieth D, et al. Detection and functional analysis of tumor infiltrating T-lymphocytes (TIL) in liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. août 2008;15(8):2310-2317.

191. Zhou Q, Peng R-Q, Wu X-J, Xia Q, Hou J-H, Ding Y, et al. The density of macrophages in the invasive front is inversely correlated to liver metastasis in colon cancer. *J Transl Med.* 2010;8:13.
192. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* août 2004;240(2):205-213.
193. Sobin L, Wittekind C. International Union Against Cancer (UICC). Histopathological grading. 6th edition. New-York: Wiley-Liss; 2002.
194. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2013. Disponible sur: <http://www.R-project.org/>
195. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut.* juin 2013;62(6):933-947.
196. Cohen ME, Bilimoria KY, Ko CY, Richards K, Hall BL. Effect of Subjective Preoperative Variables on Risk-Adjusted Assessment of Hospital Morbidity and Mortality: *Annals of Surgery.* avr 2009;249(4):682-689.
197. Boyle T, Fritschi L, Platell C, Heyworth J. Lifestyle factors associated with survival after colorectal cancer diagnosis. *Br J Cancer.* 6 août 2013;109(3):814-822.
198. Vrieling A, Kampman E. The role of body mass index, physical activity, and diet in colorectal cancer recurrence and survival: a review of the literature. *Am J Clin Nutr.* sept 2010;92(3):471-490.
199. Campbell PT, Patel AV, Newton CC, Jacobs EJ, Gapstur SM. Associations of recreational physical activity and leisure time spent sitting with colorectal cancer survival. *J Clin Oncol.* 1 mars 2013;31(7):876-885.
200. Goéré D, Malka D, Tzanis D, Gava V, Boige V, Eveno C, et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg.* juin 2013;257(6):1065-1071.
201. Santini D, Loupakis F, Vincenzi B, Floriani I, Stasi I, Canestrari E, et al. High concordance of *KRAS* status between primary colorectal tumors and related metastatic sites: implications for clinical practice. *Oncologist.* déc 2008;13(12):1270-1275.
202. Kosakowska EA, Stec R, Charkiewicz R, Skoczek M, Chyczewski L. Molecular differences in the *KRAS* gene mutation between a primary tumor and related metastatic sites - case report and a literature review. *Folia Histochem Cytobiol.* déc 2010;48(4):597-602.
203. Murata A, Baba Y, Watanabe M, Shigaki H, Miyake K, Ishimoto T, et al. Methylation levels of LINE-1 in primary lesion and matched metastatic lesions of colorectal cancer. *Br J Cancer.* 23 juill 2013;109(2):408-415.
204. Kaneko Y, Kuramochi H, Nakajima G, Inoue Y, Yamamoto M. Degraded DNA may induce discordance of *KRAS* status between primary colorectal cancer and corresponding liver metastases. *Int J Clin Oncol.* 9 janv 2013; [Epub ahead of print]
205. Baas JM, Krens LL, Guchelaar H-J, Morreau H, Gelderblom H. Concordance of predictive markers for EGFR inhibitors in primary tumors and metastases in colorectal cancer: a review. *Oncologist.* 2011;16(9):1239-1249.

206. Loupakakis F, Pollina L, Stasi I, Ruzzo A, Scartozzi M, Santini D, et al. PTEN expression and *KRAS* mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1 juin 2009;27(16):2622-2629.
207. Italiano A, Hostein I, Soubeyran I, Fabas T, Benchimol D, Evrard S, et al. *KRAS* and *BRAF* mutational status in primary colorectal tumors and related metastatic sites: biological and clinical implications. *Ann Surg Oncol*. mai 2010;17(5):1429-1434.
208. Bouchahda M, Karaboué A, Saffroy R, Innominato P, Gorden L, Guettier C, et al. Acquired *KRAS* mutations during progression of colorectal cancer metastases: possible implications for therapy and prognosis. *Cancer Chemother Pharmacol*. août 2010;66(3):605-609.
209. Otsuka K, Satoyoshi R, Nanjo H, Miyazawa H, Abe Y, Tanaka M, et al. Acquired/intratumoral mutation of *KRAS* during metastatic progression of colorectal carcinogenesis. *Oncol Lett*. mars 2012;3(3):649-653.
210. Mostert B, Jiang Y, Sieuwerts AM, Wang H, Bolt-de Vries J, Biermann K, et al. *KRAS* and *BRAF* mutation status in circulating colorectal tumor cells and their correlation with primary and metastatic tumor tissue. *Int J Cancer*. juill 2013;133(1):130-141.
211. Voutsina A, Tzardi M, Kalikaki A, Zafeiriou Z, Papadimitraki E, Papadakis M, et al. Combined analysis of *KRAS* and *PIK3CA* mutations, MET and PTEN expression in primary tumors and corresponding metastases in colorectal cancer. *Mod Pathol*. févr 2013;26(2):302-313.
212. Park JH, Han S-W, Oh D-Y, Im S-A, Jeong S-Y, Park KJ, et al. Analysis of *KRAS*, *BRAF*, PTEN, IGF1R, EGFR intron 1 CA status in both primary tumors and paired metastases in determining benefit from cetuximab therapy in colon cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. oct 2011;68(4):1045-1055.
213. Gajate P, Sastre J, Bando I, Alonso T, Cillero L, Sanz J, et al. Influence of *KRAS* p.G13D mutation in patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Clin Colorectal Cancer*. déc 2012;11(4):291-296.
214. Chen J, Ye Y, Sun H, Shi G. Association between *KRAS* codon 13 mutations and clinical response to anti-EGFR treatment in patients with metastatic colorectal cancer: results from a meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. janv 2013;71(1):265-272.
215. Mao C, Huang Y-F, Yang Z-Y, Zheng D-Y, Chen J-Z, Tang J-L. *KRAS* p.G13D mutation and codon 12 mutations are not created equal in predicting clinical outcomes of cetuximab in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 15 févr 2013;119(4):714-721.
216. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, Sartorius U, Bokemeyer C, Van Cutsem E. Association of *KRAS* G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol*. 10 oct 2012;30(29):3570-3577.
217. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2 avr 2009;360(14):1408-1417.
218. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, et al. *KRAS* wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with

cetuximab. *Ann Oncol.* mars 2008;19(3):508-515.

219. Lièvre A, Bachet J-B, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. *KRAS* mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol.* 20 janv 2008;26(3):374-379.

220. Netzel BC, Grebe SKG. Companion-diagnostic testing limited to *KRAS* codons 12 and 13 misses 17% of potentially relevant RAS mutations in colorectal cancer. *Clin Chim Acta.* 4 juill 2013;

221. Tol J, Dijkstra JR, Klomp M, Teerenstra S, Dommerholt M, Vink-Börger ME, et al. Markers for EGFR pathway activation as predictor of outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with or without cetuximab. *Eur J Cancer.* juill 2010;46(11):1997-2009.

222. Mao C, Yang ZY, Hu XF, Chen Q, Tang JL. *PIK3CA* exon 20 mutations as a potential biomarker for resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in *KRAS* wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* juin 2012;23(6):1518-1525.

223. Yuan Z-X, Wang X-Y, Qin Q-Y, Chen D-F, Zhong Q-H, Wang L, et al. The Prognostic Role of *BRAF* Mutation in Metastatic Colorectal Cancer Receiving Anti-EGFR Monoclonal Antibodies: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2013;8(6):e65995.

224. Guedes JG, Veiga I, Rocha P, Pinto P, Pinto C, Pinheiro M, et al. High resolution melting analysis of *KRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* in *KRAS* exon 2 wild-type metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:169.

225. Tian S, Simon I, Moreno V, Roepman P, Tabernero J, Snel M, et al. A combined oncogenic pathway signature of *BRAF*, *KRAS* and *PI3KCA* mutation improves colorectal cancer classification and cetuximab treatment prediction. *Gut.* avr 2013;62(4):540-549.

226. André T, Blons H, Mabro M, Chibaudel B, Bachet J-B, Tournigand C, et al. Panitumumab combined with irinotecan for patients with *KRAS* wild-type metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy: a GERCOR efficacy, tolerance, and translational molecular study. *Ann Oncol.* févr 2013;24(2):412-419.

227. Edge S, Byrd D, Compton C. *AJCC cancer staging manual.* 7th éd. New-York: Springer; 2010.

.

Résumé

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent dans le monde. La carcinose péritonéale (CP) complique l'histoire naturelle du CCR dans environ 10 % des cas. L'existence d'une CP diminue fortement la survie des patients. La CHIP (ChimioHyperthermie Intra-Péritonéale) est un traitement de la CP et améliore la survie des patients.

Objectif

L'objectif de cette étude est d'identifier l'impact pronostique de paramètres cliniques, histologiques et cytogénétiques pour les CP d'origine colorectale.

Matériel et méthodes

Nous avons recueilli les données concernant tous les patients pris en charge dans notre institution par cytoréduction et CHIP pour carcinose péritonéale secondaire à un cancer colorectal. Il s'agit d'une étude monocentrique avec recueil prospectif des données entre décembre 1999 et mars 2012. Les données cytogénétiques ont été recueillies à postériori.

Résultats

Au total 78 patients, soit 91 procédures, ont été inclus dans notre étude. Il s'agissait de 45 femmes et 33 hommes, avec 95% de cancers du colon et 5% de cancers du rectum. La survie globale était de 39,7 mois (2,2 – 148,4).

Une expression de p53 était retrouvée pour 42% des procédures. Le statut *KRAS* était muté pour 36% des patients (9 mutations différentes de *KRAS* ont été identifiées) ; le statut *BRAF* était muté pour 11% des patients (une seule mutation indentifiée). Quant au MMR, il y avait une instabilité microsatellitaire (MSI) pour 28% des statuts MMR disponibles.

En analyse univariée, l'indice de masse corporelle (IMC) avec $p=0,003$, le nombre de régions atteintes par la CP ($p<0,001$), le PCI ($p<0,001$), le nombre d'anastomoses digestives réalisées ($p=0,01$), la réalisation d'une glissonectomie ($p=0,04$) et la transfusion érythrocytaire ($p<0,001$) étaient des facteurs cliniques ou per-opératoires ayant un impact statistiquement significatif sur la médiane de survie. Un seul facteur histologique était statistiquement associé à la survie : la présence de cellules en bague à chaton entraînait une diminution de 42,2 à 12,1 mois ($p<0,001$). La présence d'engainements péri-nerveux semblaient améliorer le pronostic des patients ($p=0,08$). Le statut MMR était le seul facteur cytogénétique pronostique avec une augmentation de la médiane de survie en cas de statut MSI : 35,7 vs 85 mois ($p=0,03$). Un statut *KRAS* muté améliorait la survie sans récidence de 12,2 à 18,3 ($p=0,03$).

En analyse multivariée, l'IMC (Indice de Masse Corporelle avec HR : 0,86 et $p=0,001$), le PCI (HR : 1,15 avec $p<0,001$), la présence de cellules en bague à chaton (HR : 4,88 et $p=0,001$) et d'engainements péri-nerveux (HR : 0,33 et $p=0,01$) étaient des facteurs indépendants associés à la survie.

Conclusion

Nous avons mis en évidence, pour la première fois dans la littérature, que le taux de mutation de *KRAS*, *BRAF* et MMR était identique pour les carcinoses péritonéales et les autres stades du cancer colorectal.

L'IMC, le PCI, le nombre de régions atteintes par la CP et la qualité de la cytoréduction sont des facteurs modifiant la survie de ces patients.

Nous avons également montré que l'absence de cellules en bague à chaton et la présence d'engainements péri-nerveux étaient des facteurs de bon pronostic très importants ; une instabilité microsatellitaire (MSI) serait également de bon pronostic.

(228)(229)(230)(231)(232)(233)(234)(235)(236)(237)(238)(239)(240)(241)(242)